

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. April 2006 (06.04.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/034786 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07K 5/08**,
A61K 38/06

42113 Wuppertal (DE). **WEIGAND, Stefan** [DE/DE];
Ahornstrasse 21, 82377 Penzberg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/009912

(74) **Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG**;
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. September 2005 (15.09.2005)

(81) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):** AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102004046307.7
24. September 2004 (24.09.2004) DE
10 2005 014 240.0 30. März 2005 (30.03.2005) DE

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(84) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):** ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): ENDERMANN,**
Rainer [DE/DE]; In den Birken 152 a, 42113 Wuppertal
(DE). **EHLERT, Kerstin** [DE/DE]; Auf den Pöthen 51,
42553 Velbert (DE). **FREIBERG, Christoph** [DE/DE];
Nüller Strasse 83, 42115 Wuppertal (DE). **RADDATZ,**
Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, 51065 Köln
(DE). **MICHELS, Martin** [DE/DE]; Nibelungenstrasse
65, 42653 Solingen (DE). **CANCHO-GRANDE, Yolanda**
[ES/DE]; Lindenstrasse 28, 40723 Hilden (DE). **SCHUH-**
MACHER, Joachim [DE/DE]; Am Ringelbusch 12 b,

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.*

(54) **Title:** ANTIBACTERIAL AMIDE MACROCYCLES IV

(54) **Bezeichnung:** ANTIBAKTERIELLE AMID-MAKROZYKLEN IV

(57) **Abstract:** The invention relates to antibacterial amide macrocycles and to a method for the production thereof, to the use thereof in the treatment and/or prophylaxis of diseases, and to the use thereof in the production of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular bacterial infections.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft antibakterielle Amid-Makrozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

WO 2006/034786 A1

Antibakterielle Amid-Makrozyklen IV

Die Erfindung betrifft antibakterielle Amid-Makrozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

In WO 03/106480 und WO 04/012816 werden antibakteriell wirkende Makrozyklen vom Biphenomycin B Typ mit Amid- bzw. Estersubstituenten beschrieben.

In US 3,452,136, Dissertation R. U. Meyer, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Dissertation V. Leitenberger, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Synthesis (1992), (10), 1025-30, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), (1), 123-30, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (10), 744, Synthesis (1991), (5), 409-13, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (5), 275-7, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1462-8, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1453-61, wird der Naturstoff Biphenomycin B als antibakteriell wirksam beschrieben. Teilschritte der Synthese von Biphenomycin B werden in Synlett (2003), 4, 522-526 beschrieben.

Chirality (1995), 7(4), 181-92, J. Antibiot. (1991), 44(6), 674-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7323-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7328-33, J. Org. Chem. (1987), 52(24), 5435-7, Anal. Biochem. (1987), 165(1), 108-13, J. Org. Chem. (1985), 50(8), 1341-2, J. Antibiot. (1993), 46(3), C-2, J. Antibiot. (1993), 46(1), 135-40, Synthesis (1992), (12), 1248-54, Appl. Environ. Microbiol. (1992), 58(12), 3879-8, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1992), (13), 951-3 beschreiben einen strukturell verwandten Naturstoff, Biphenomycin A, der am Makrozyklus eine weitere Substitution mit einer Hydroxygruppe aufweist.

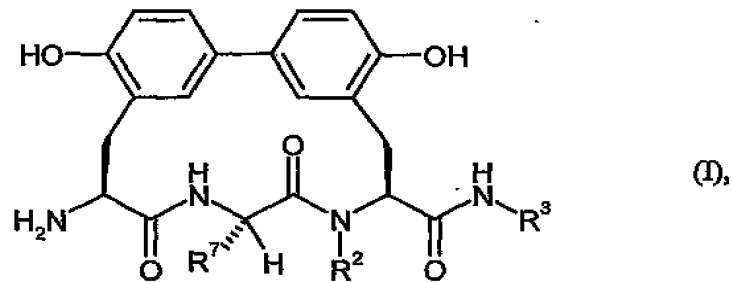
Die Naturstoffe entsprechen hinsichtlich ihrer Eigenschaften nicht den Anforderungen, die an antibakterielle Arzneimittel gestellt werden. Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antibakteriell wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine gute und wirksamere Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue und alternative Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antibakterieller Wirkung zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass bestimmte Derivate dieser Naturstoffe, worin die Carboxylgruppe des Naturstoffs gegen eine Amidgruppe ausgetauscht wird, die eine basische Gruppe enthält, gegen Biphenomycin resistente *S. aureus* Stämme (RN4220Bi^R und T17) antibakteriell wirksam sind.

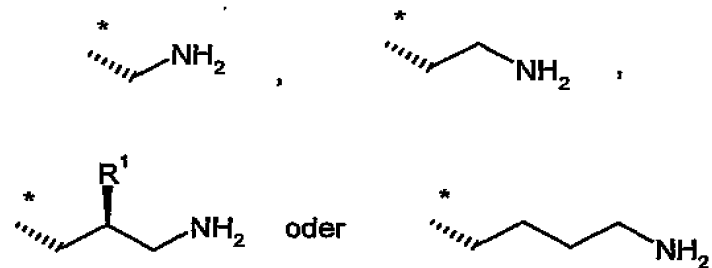
Weiterhin zeigen die Derivate gegen *S. aureus* Wildtyp-Stämme und Biphenomycin resistente *S. aureus* Stämme eine verbesserte Spontanresistenz-Frequenz.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



5 bei denen

R^7 gleich eine Gruppe der Formel



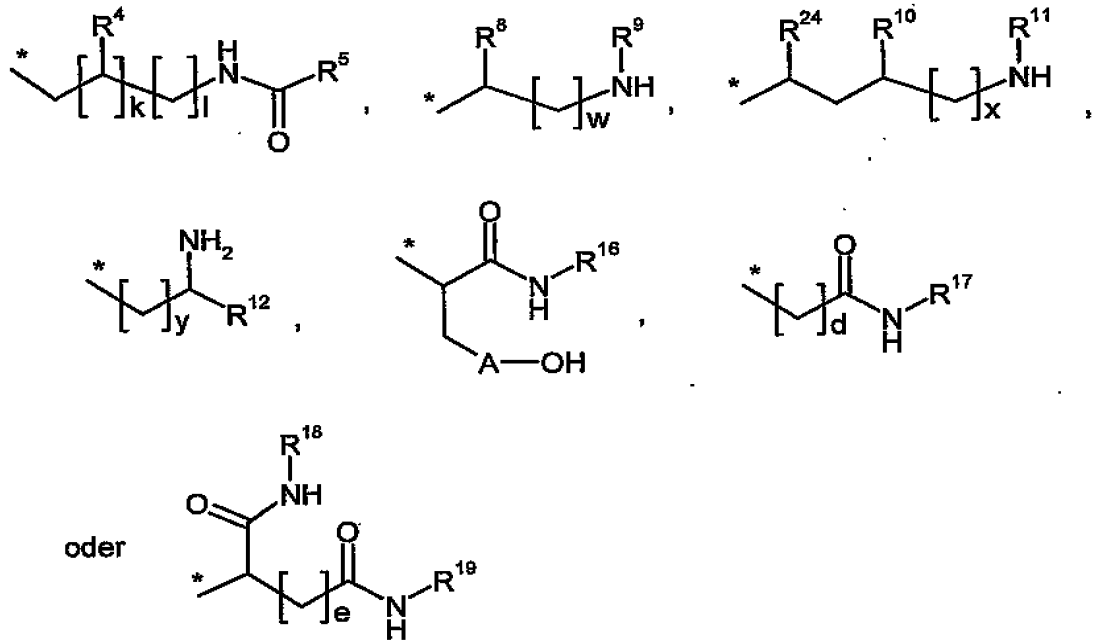
wobei

10 R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^2 gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

R^3 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

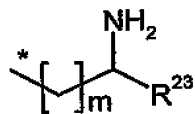
wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 A gleich eine Bindung oder Phenyl ist,

R^4 gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^5 eine Gruppe der Formel



ist,

10

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{23} Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel $*(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ oder $*(\text{CH}_2)_o\text{-NH}_2$ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

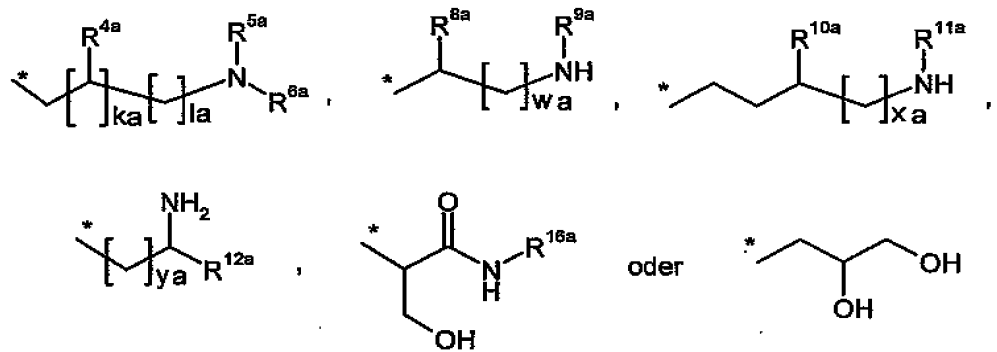
m eine Zahl 0 oder 1 ist,

R^8 und R^{12} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel $^*\text{-CONHR}^{14}$ oder
5 $^*\text{-CH}_2\text{CONHR}^{15}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



10

sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4a} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5a} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

15

R^{6a} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5a} und R^{6a} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie
gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8a} und R^{12a} unabhängig voneinander $*(CH_2)_{Z1a}-OH$, $*(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$, $*-CONHR^{14a}$ oder $*-CH_2CONHR^{15a}$ sind,

worin

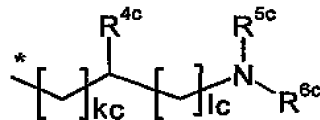
* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

5 $Z1a$ und $Z2a$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{13a} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

R^{14a} und R^{15a} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



10 sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4c} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5c} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

15 R^{6c} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kc eine Zahl 0 oder 1 ist

und

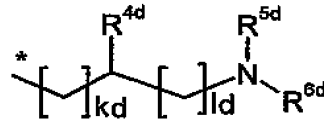
lc eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9a} und R^{11a} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

20 R^{10a} gleich Amino oder Hydroxy ist,

R^{16a} eine Gruppe der Formel

- 6 -



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 R^{4d} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, R^{5d} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist, R^{6d} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kd eine Zahl 0 oder 1 ist

und

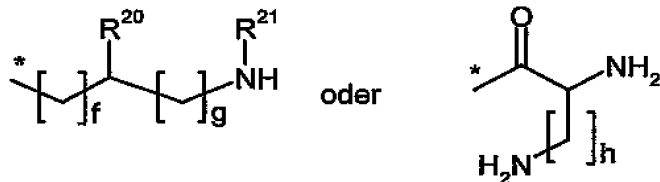
10 ld eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

ka eine Zahl 0 oder 1 ist

und

la, wa, xa und ya unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

15 R^9 und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, $*-C(NH_2)=NH$ oder eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{20} gleich Wasserstoff oder $^{*}-(CH_2)_i-NHR^{22}$ ist,

worin

R^{22} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

5 i eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R^{21} gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

f eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

g eine Zahl 1, 2 oder 3 ist

und

10 h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

oder

R^8 gleich $^{*}-(CH_2)_{Z1}-OH$ ist,

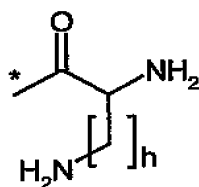
worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15 Z1 eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und

R^9 eine Gruppe der Formel



ist,

20 worin

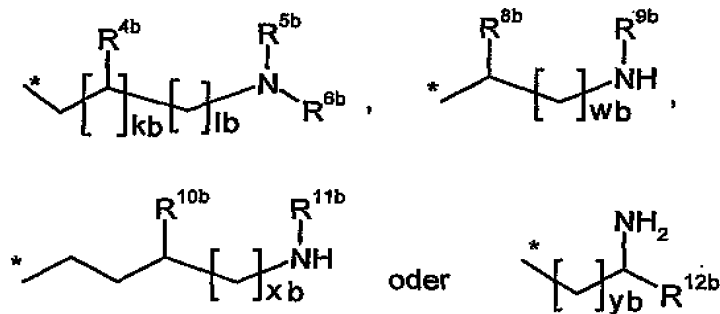
* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{10} gleich Amino oder Hydroxy ist,

5 R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

10 R^{4b} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5b} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6b} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

15 R^{5b} und R^{6b} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8b} und R^{12b} unabhängig voneinander $*(CH_2)_{Z1b}-OH$, $*(CH_2)_{Z2b}-NHR^{13b}$, $*-CONHR^{14b}$ oder $*-CH_2CONHR^{15b}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

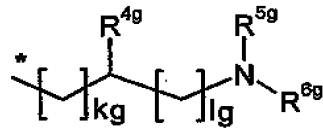
R^{13b} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1b$ und $Z2b$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

und

5 R^{14b} und R^{15b} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

10 R^{4g} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5g} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6g} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kg eine Zahl 0 oder 1 ist

und

15 lg eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

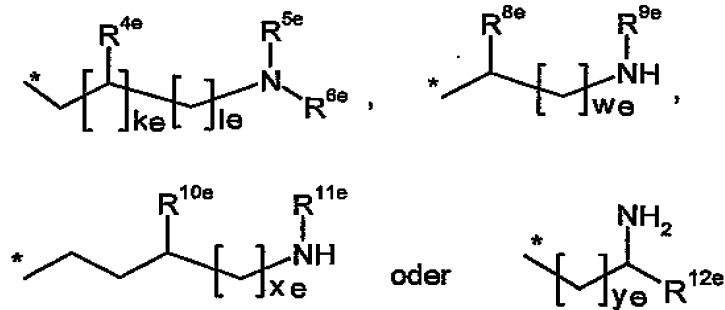
R^{9b} und R^{11b} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10b} gleich Amino oder Hydroxy ist,

kb eine Zahl 0 oder 1 ist,

lb , wb , xb und yb unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

20 R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 R^{4e} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5e} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6e} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10 R^{5e} und R^{6e} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8e} und R^{12e} unabhängig voneinander $*(CH_2)_{Z1e}-OH$ oder $*(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15 R^{13e} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1e$ und $Z2e$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{9e} und R^{11e} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10e} gleich Amino oder Hydroxy ist,

ke eine Zahl 0 oder 1 ist

und

le, we, xe und ye unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

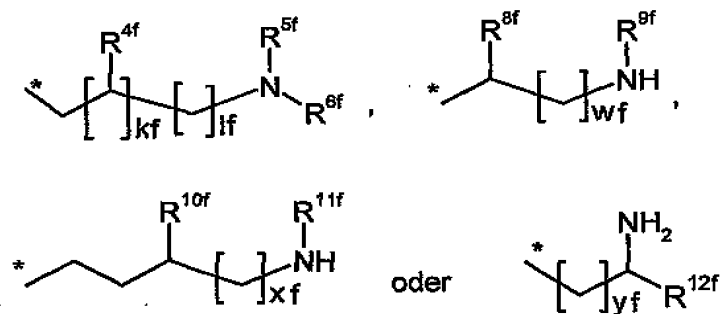
wobei R^{18} und R^{19} nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

5 R^{24} eine Gruppe der Formel $^*-\text{CONHR}^{25}$ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{25} eine Gruppe der Formel



10 ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4f} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5f} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

15 R^{6f} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5f} und R^{6f} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8f} und R^{12f} unabhängig voneinander $*(CH_2)_{Z1f}OH$ oder $*(CH_2)_{Z2f}NHR^{13f}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

5 R^{13f} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1f$ und $Z2f$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{9f} und R^{11f} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10f} gleich Amino oder Hydroxy ist,

10 k_f eine Zahl 0 oder 1 ist


und

l_f , w_f , x_f und y_f unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

d und e unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

k eine Zahl 0 oder 1 ist,

15 l , w , x und y unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

 $_{w,x \text{ oder } y}$ unabhängig voneinander bei w , x oder y gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate
20 und Solvate der Salze, sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich durch bekannte Verfahren wie Chromatographie an chiraler Phase oder Kristallisation mit chiralen Aminen oder chiralen Säuren die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Trifluoressigsäure und Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

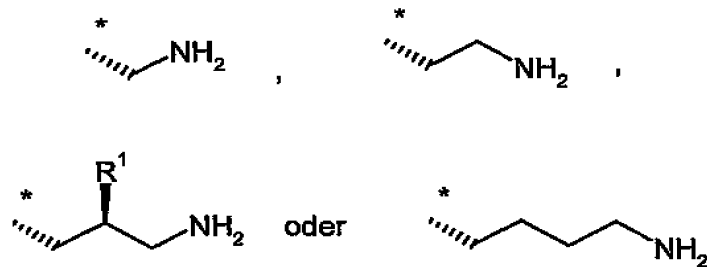
Ein Symbol # an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90% verstanden wird (> 90% ee).

In den Formeln der Gruppen, für die R^3 stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein * steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2 -Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Stickstoffatom, an das R^3 gebunden ist.

In den Formeln der Gruppen, für die R^7 stehen kann, steht der Endpunkt der Linie, neben der jeweils ein * steht, nicht für ein Kohlenstoffatom beziehungsweise eine CH_2 -Gruppe sondern ist Bestandteil der Bindung zu dem Kohlenstoffatom, an das R^7 gebunden ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I), bei denen,

R^7 gleich eine Gruppe der Formel



10 ist,

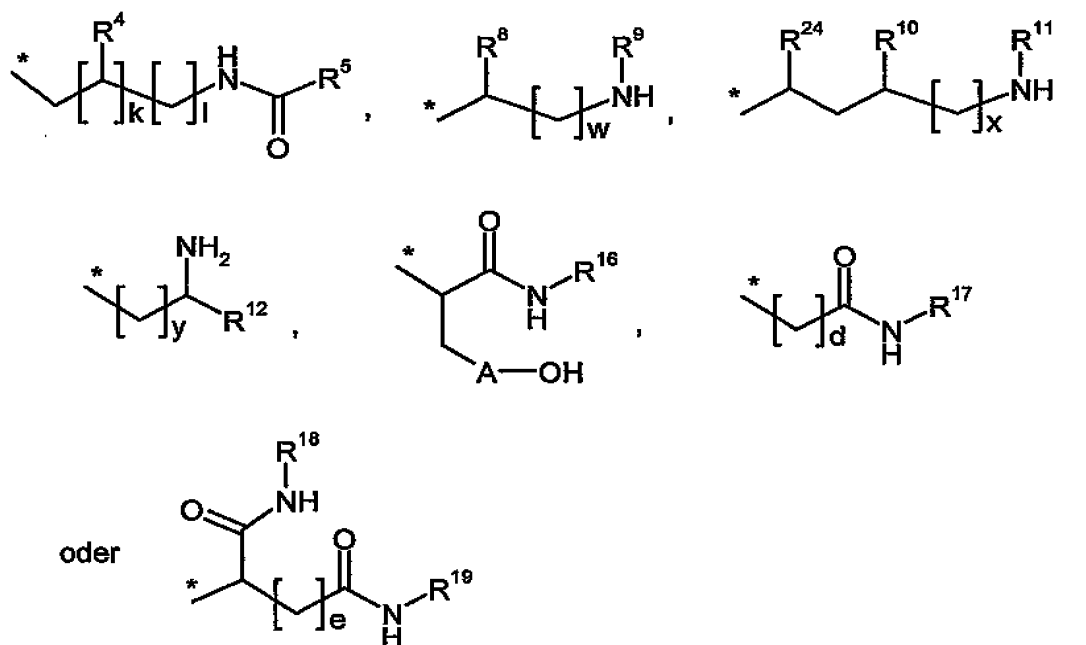
wobei

R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^2 gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

15 R^3 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

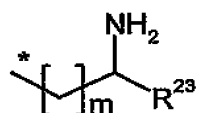
wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 A gleich eine Bindung oder Phenyl ist,

R⁴ gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R⁵ eine Gruppe der Formel



ist,

10

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R²³ Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel $^{*}-(CH_2)_n-OH$ oder $^{*}-(CH_2)_o-NH_2$ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

m eine Zahl 0 oder 1 ist,

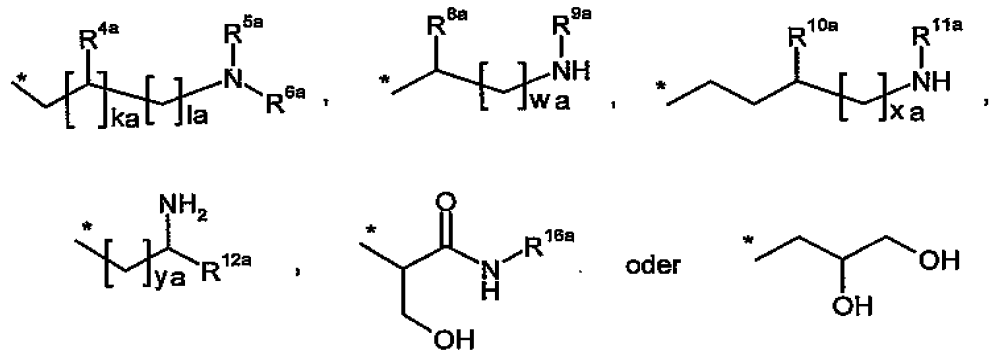
R^8 und R^{12} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel $^*-\text{CONHR}^{14}$ oder $^*-\text{CH}_2\text{CONHR}^{15}$ sind,

5

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



10

sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4a} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5a} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

15

R^{6a} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5a} und R^{6a} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8a} und R^{12a} unabhängig voneinander $^{*}-(CH_2)_{Z1a}-OH$, $^{*}-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$, $^{*}-CONHR^{14a}$ oder $^{*}-CH_2CONHR^{15a}$ sind,

worin

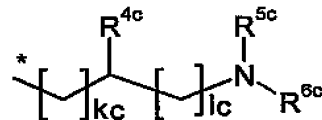
* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

5 $Z1a$ und $Z2a$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{13a} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

R^{14a} und R^{15a} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



10 sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4c} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5c} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

15 R^{6c} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kc eine Zahl 0 oder 1 ist

und

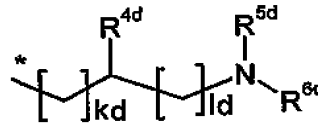
lc eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9a} und R^{11a} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

20 R^{10a} gleich Amino oder Hydroxy ist,

R^{16a} eine Gruppe der Formel

- 18 -



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 R^{4d} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, R^{5d} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist, R^{6d} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist, k_d eine Zahl 0 oder 1 ist

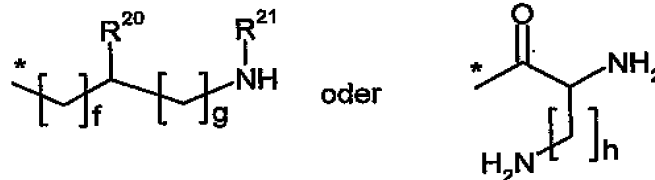
und

10 l_d eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist, k_a eine Zahl 0 oder 1 ist

und

 l_a , w_a , x_a und y_a unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

15 R^9 und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, $*-C(NH_2)=NH$ oder eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{20} gleich Wasserstoff oder $^{*}-(CH_2)_i-NHR^{22}$ ist,

worin

R^{22} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

5 i eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R^{21} gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

f eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

g eine Zahl 1, 2 oder 3 ist

und

10 h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

oder

R^8 gleich $^{*}-(CH_2)_{Z1}-OH$ ist,

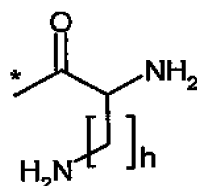
worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15 $Z1$ eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und

R^9 eine Gruppe der Formel



ist,

20 worin

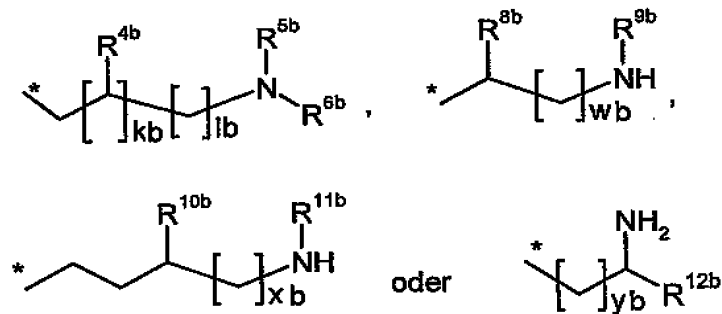
* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{10} gleich Amino oder Hydroxy ist,

5 R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

10 R^{4b} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5b} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6b} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

15 R^{5b} und R^{6b} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8b} und R^{12b} unabhängig voneinander $*(CH_2)_{z1b}-OH$ oder $*(CH_2)_{z2b}-NHR^{13b}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{13b} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1b$ und $Z2b$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

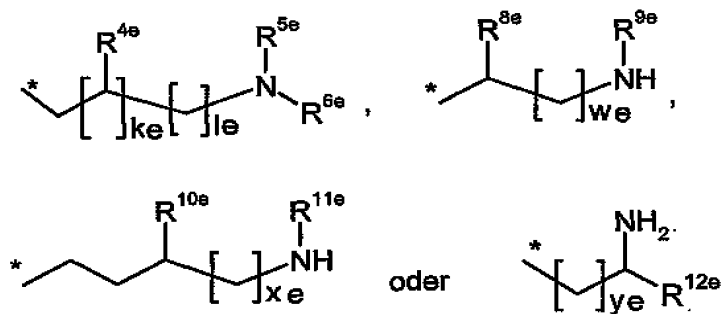
R^{9b} und R^{11b} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

5 R^{10b} gleich Amino oder Hydroxy ist,

k_b eine Zahl 0 oder 1 ist,

l_b , w_b , x_b und y_b unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



10 sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4e} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5e} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

15 R^{6e} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5e} und R^{6e} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8e} und R^{12e} unabhängig voneinander $-(CH_2)_{Z1e}-OH$ oder $-(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}$ sind,

worin

* - die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

5 R^{13e} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1e$ und $Z2e$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{9e} und R^{11e} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10e} gleich Amino oder Hydroxy ist,

10 k_e eine Zahl 0 oder 1 ist

und

l_e , w_e , x_e und y_e unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

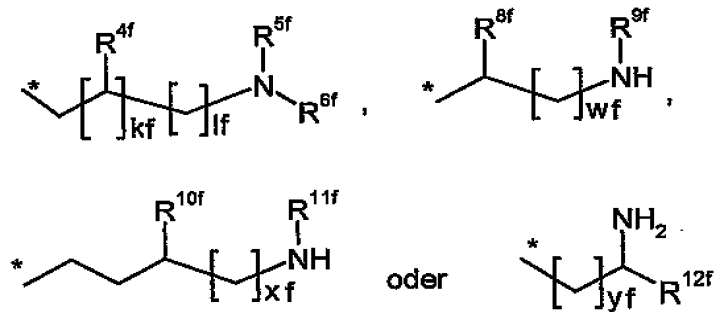
wobei R^{18} und R^{19} nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

R^{24} eine Gruppe der Formel $^*CONHR^{25}$ ist,

15 worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{25} eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4f} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5f} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

5 R^{6f} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5f} und R^{6f} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

10 R^{8f} und R^{12f} unabhängig voneinander $*(CH_2)_{Z1f}-OH$ oder $*(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{13f} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

15 $Z1f$ und $Z2f$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{9f} und R^{11f} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10f} gleich Amino oder Hydroxy ist,

kf eine Zahl 0 oder 1 ist

und

20 lf , wf , xf und yf unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

d und e unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

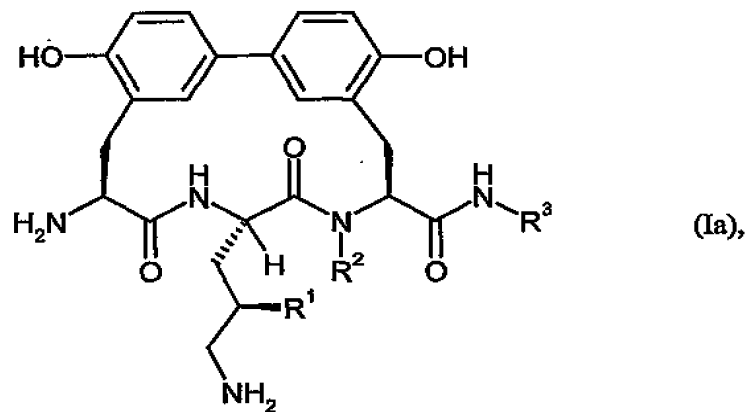
k eine Zahl 0 oder 1 ist,

l , w , x und y unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

$\left[\text{---} \right]_w, x \text{ oder } y$ unabhängig voneinander bei w, x oder y gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel



5

bei denen

R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

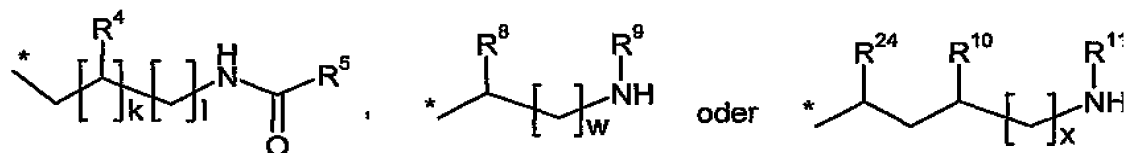
R^2 gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

R^3 wie oben definiert ist,

10 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen

R^3 gleich eine Gruppe der Formel



15

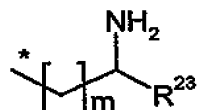
ist,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^4 gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^5 eine Gruppe der Formel



5

ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{23} Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel $*(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ oder $*(\text{CH}_2)_o\text{NH}_2$ ist,

10

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

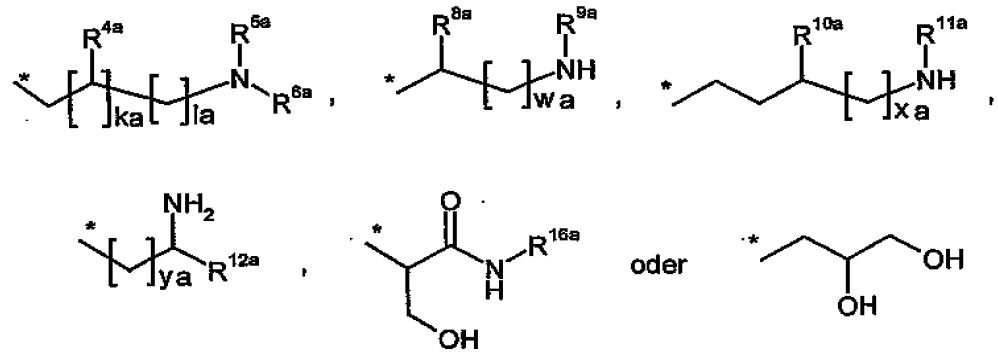
m eine Zahl 0 oder 1 ist,

15 R^8 eine Gruppe der Formel $*\text{CONHR}^{14}$ oder $*\text{CH}_2\text{CONHR}^{15}$ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5

R^{4a} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5a} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6a} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10

R^{5a} und R^{6a} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8a} und R^{12a} unabhängig voneinander $\text{---}(\text{CH}_2)_{Z1a}\text{---OH}$, $\text{---}(\text{CH}_2)_{Z2a}\text{---NHR}^{13a}$, ---CONHR^{14a} oder $\text{---CH}_2\text{CONHR}^{15a}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

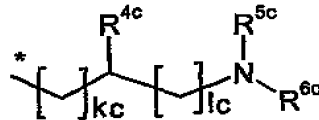
15

$Z1a$ und $Z2a$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{13a} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

R^{14a} und R^{15a} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 R^{4c} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5c} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6c} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

k_c eine Zahl 0 oder 1 ist

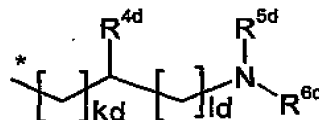
und

10 l_c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9a} und R^{11a} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10a} gleich Amino oder Hydroxy ist,

R^{16a} eine Gruppe der Formel



15 sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4d} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5d} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

20 R^{6d} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kd eine Zahl 0 oder 1 ist

und

ld eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

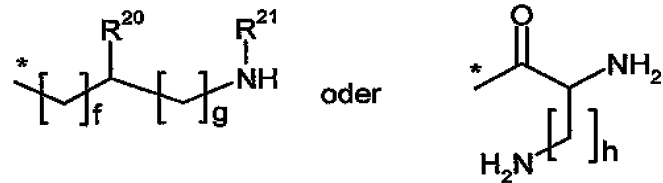
ka eine Zahl 0 oder 1 ist

5

und

la, wa, xa und ya unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R⁹ und R¹¹ unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, *-C(NH₂)=NH oder eine Gruppe der Formel



10

sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R²⁰ gleich Wasserstoff oder *-(CH₂)_i-NHR²² ist,

worin

15

R²² gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

i eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R²¹ gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

f eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

20

g eine Zahl 1, 2 oder 3 ist

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

oder

R⁸ gleich $^{*}-(CH_2)_{Z1}-OH$ ist,

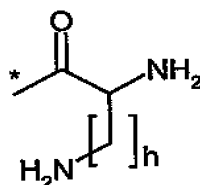
worin

5 * die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

Z1 eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und

R⁹ eine Gruppe der Formel



10 ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

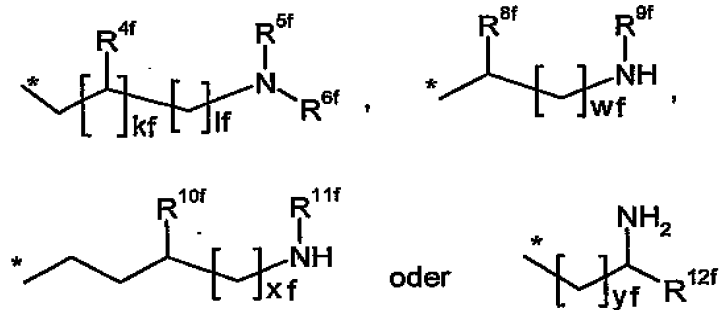
15 R¹⁰ gleich Amino oder Hydroxy ist,

R²⁴ eine Gruppe der Formel $^{*}-CONHR^{25}$ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R²⁵ eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 R^{4f} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5f} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6f} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10 R^{5f} und R^{6f} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8f} und R^{12f} unabhängig voneinander $*(CH_2)_{Z1f}-OH$ oder $*(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15 R^{13f} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1f$ und $Z2f$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{9f} und R^{11f} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10f} gleich Amino oder Hydroxy ist,

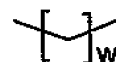
k_f eine Zahl 0 oder 1 ist

und

l_f , w_f , x_f und y_f unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

k eine Zahl 0 oder 1 ist,

5 l , w und x unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

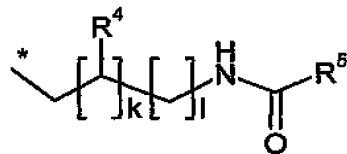
 w oder x unabhängig voneinander bei w oder x gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)

10 oder (Ia), bei denen

R^3 gleich eine Gruppe der Formel



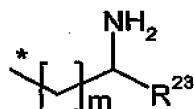
ist,

wobei

15 * die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^4 gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^5 eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{23} Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel $*(CH_2)_n-OH$ oder $*(CH_2)_o-NH_2$ ist,

5

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

m eine Zahl 0 oder 1 ist,

k eine Zahl 0 oder 1 ist,

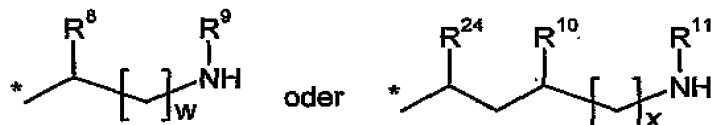
10

l eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen

R^3 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

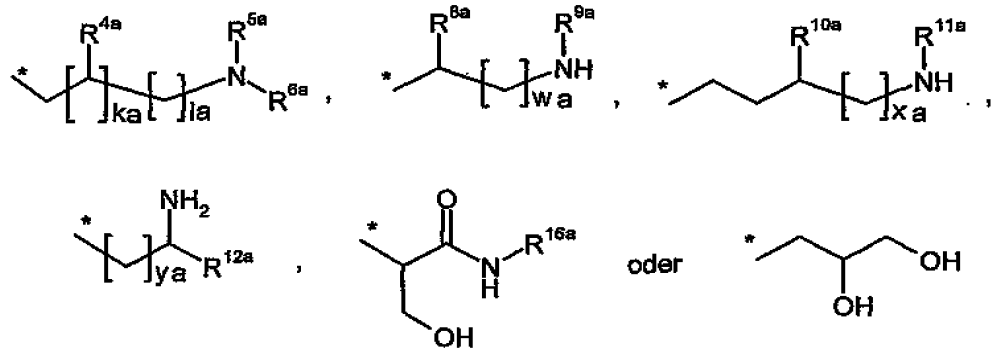
R^8 eine Gruppe der Formel $*-CONHR^{14}$ oder $*-CH_2CONHR^{15}$ ist,

20

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 R^{4a} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5a} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6a} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10 R^{5a} und R^{6a} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8a} und R^{12a} unabhängig voneinander $*(CH_2)_{Z1a}-OH$, $*(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$, $*-CONHR^{14a}$ oder $*-CH_2CONHR^{15a}$ sind,

worin

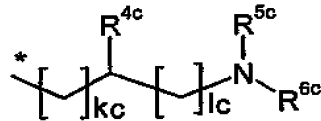
* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15 $Z1a$ und $Z2a$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{13a} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

R^{14a} und R^{15a} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 R^{4c} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5c} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6c} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

k_c eine Zahl 0 oder 1 ist

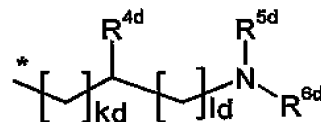
und

10 l_c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9a} und R^{11a} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10a} gleich Amino oder Hydroxy ist,

R^{16a} eine Gruppe der Formel



15 sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4d} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5d} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

20 R^{6d} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kd eine Zahl 0 oder 1 ist

und

ld eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

ka eine Zahl 0 oder 1 ist

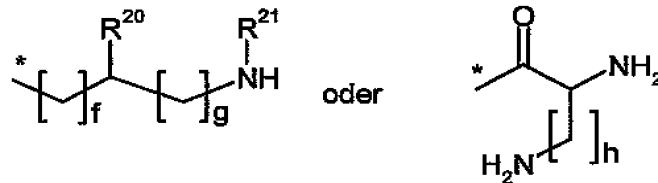
5

und

la, wa, xa und ya unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R^9 und R^{11}

unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, $^*C(NH_2)=NH$ oder eine Gruppe der Formel



10

sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{20} gleich Wasserstoff oder $^*-(CH_2)_i-NHR^{22}$ ist,

worin

15

R^{22} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

i eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

R^{21} gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

f eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

20

g eine Zahl 1, 2 oder 3 ist

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

oder

R^8 gleich $^{*}-(CH_2)_{Z1}-OH$ ist,

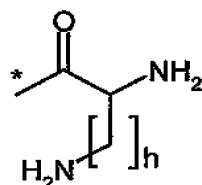
worin

5 * die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

$Z1$ eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und

R^9 eine Gruppe der Formel



10 ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

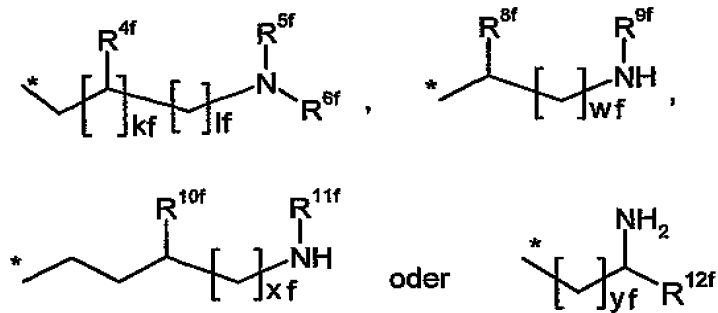
15 R^{10} gleich Amino oder Hydroxy ist,

R^{24} eine Gruppe der Formel $^{*}-CONHR^{25}$ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{25} eine Gruppe der Formel



ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 R^{4f} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5f} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6f} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10 R^{5f} und R^{6f} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8f} und R^{12f} unabhängig voneinander $^{*-(CH_2)_{Z1f}-OH}$ oder $^{*-(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15 R^{13f} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1f$ und $Z2f$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{9f} und R^{11f} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10f} gleich Amino oder Hydroxy ist,


kf eine Zahl 0 oder 1 ist

und

lf, wf, xf und yf unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

w und x unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

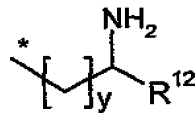
5

 unabhängig voneinander bei w oder x gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen

10 R^3 gleich eine Gruppe der Formel



ist,

wobei

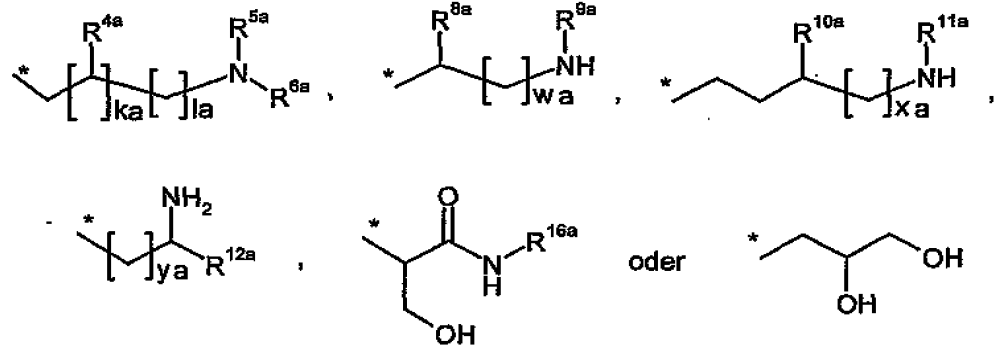
* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

15 R^{12} eine Gruppe der Formel $*-CONHR^{14}$ oder $*-CH_2CONHR^{15}$ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 R^{4a} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5a} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6a} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10 R^{5a} und R^{6a} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8a} und R^{12a} unabhängig voneinander $-(CH_2)_{Z1a}-OH$, $-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$, $-CONHR^{14a}$ oder $-CH_2CONHR^{15a}$ sind,

worin

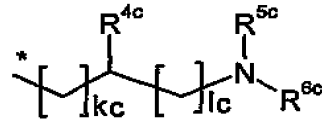
* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15 $Z1a$ und $Z2a$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{13a} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

R^{14a} und R^{15a} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 R^{4c} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5c} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6c} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

k_c eine Zahl 0 oder 1 ist

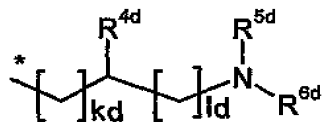
und

10 l_c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9a} und R^{11a} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10a} gleich Amino oder Hydroxy ist,

R^{16a} eine Gruppe der Formel



15 sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4d} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5d} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

20 R^{6d} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kd eine Zahl 0 oder 1 ist

und

ld eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

ka eine Zahl 0 oder 1 ist

5

und

la, wa, xa und ya unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

y eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

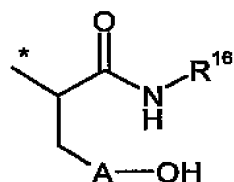


bei y gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

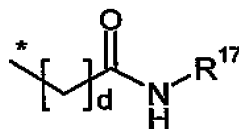
und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

- 10 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen

R³ gleich eine Gruppe der Formel



oder



ist,

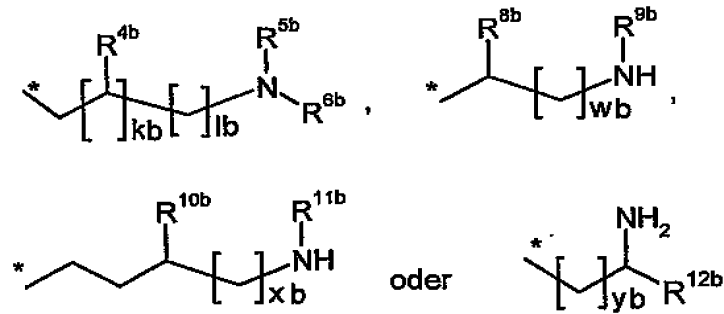
15

wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

A gleich eine Bindung oder Phenyl ist,

R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 R^{4b} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5b} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6b} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10 R^{5b} und R^{6b} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8b} und R^{12b} unabhängig voneinander $-(CH_2)_{Z1b}-OH$ oder $-(CH_2)_{Z2b}-NHR^{13b}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

15 R^{13b} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1b$ und $Z2b$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{9b} und R^{11b} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10b} gleich Amino oder Hydroxy ist,

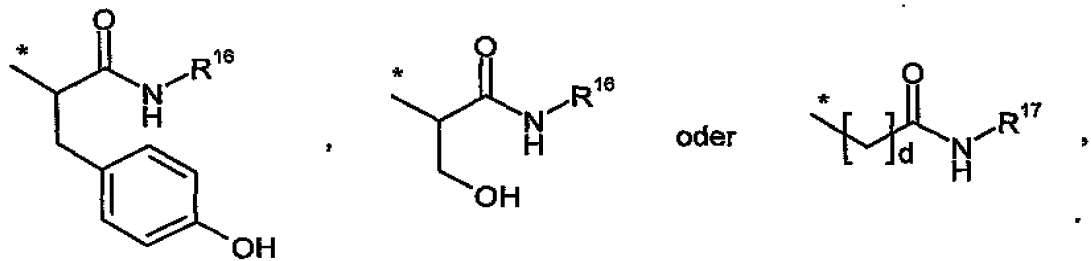
kb eine Zahl 0 oder 1 ist,

lb, wb, xb und yb unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

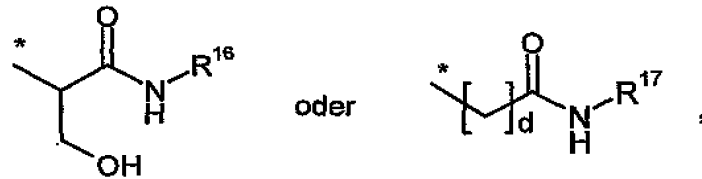
d eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

5 Besonders bevorzugt sind darunter Verbindungen, bei denen R^3 eine Gruppe der Formel



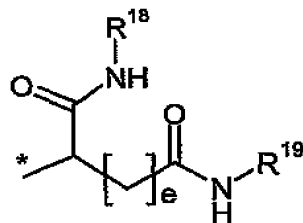
insbesondere eine Gruppe der Formel



ist.

10 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) oder (Ia), bei denen

R^3 gleich eine Gruppe der Formel

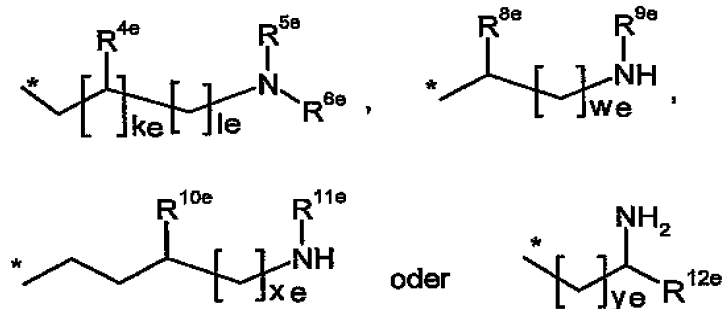


ist,

15 wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



sind,

5

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4e} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5e} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6e} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

10

oder

R^{5e} und R^{6e} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8e} und R^{12e} unabhängig voneinander $*(CH_2)_{Z1e}-OH$ oder $*(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}$ sind,

15

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{13e} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1e$ und $Z2e$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{9e} und R^{11e} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10e} gleich Amino oder Hydroxy ist,

k_e eine Zahl 0 oder 1 ist

und

5 l_e , w_e , x_e und y_e unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

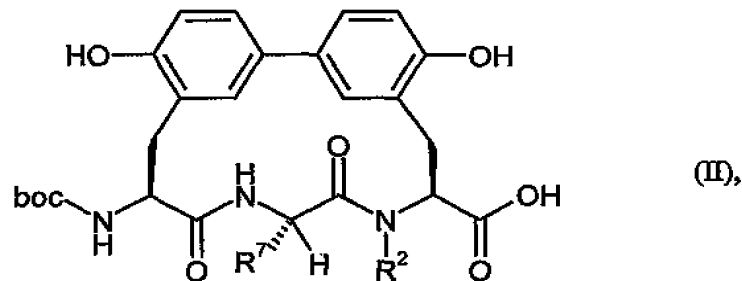
wobei R^{18} und R^{19} nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

e eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der
10 Formel (I) oder ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze, wobei nach Verfahren

[A] Verbindungen der Formel



worin R^2 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben und boc gleich *tert*-Butoxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren De-
15 hydratisierungsreagenzien mit Verbindungen der Formel

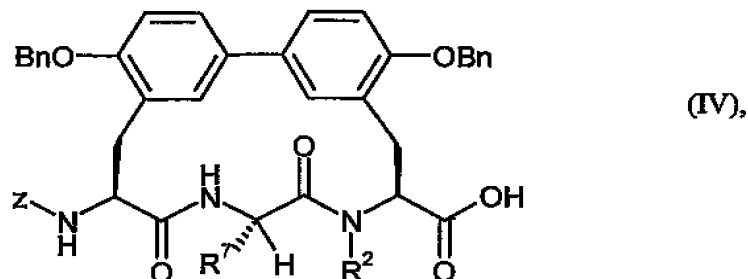


worin R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure und/oder durch Hydrogenolyse umgesetzt werden,

oder

20 [B] Verbindungen der Formel



worin R^2 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben und Z gleich Benzyloxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit Verbindungen der Formel



worin R^3 die oben angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse umgesetzt werden.

Die freie Base der Salze kann zum Beispiel durch Chromatographie an einer Reversed Phase Säule mit einem Acetonitril-Wasser-Gradienten unter Zusatz einer Base erhalten werden, insbesondere
10 durch Verwendung einer RP18 Phenomenex Luna C18(2) Säule und Diethylamin als Base.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder ihrer Solvate nach Anspruch 1, bei dem Salze der Verbindungen oder Solvate der Salze der Verbindungen durch Chromatographie unter Zusatz einer Base in die Verbindungen überführt werden.

15 Die Hydroxygruppe an R^1 ist gegebenenfalls während der Umsetzung mit Verbindungen der Formel (III) mit einer *tert*-Butyldimethylsilyl-Gruppe geschützt, die im zweiten Reaktionsschritt abgespalten wird.

Reaktive Funktionalitäten in dem Rest R^3 von Verbindungen der Formel (III) werden bereits geschützt mit in die Synthese eingebracht, bevorzugt sind säurelabile Schutzgruppen (z.B. boc).
20 Nach erfolgter Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I) können die Schutzgruppen durch Entschützungsreaktion abgespalten werden. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie. Bevorzugt sind Entschützungsreaktionen unter sauren Bedingungen oder durch Hydrogenolyse.

Die Umsetzung der ersten Stufe der Verfahren [A] und [B] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyl-oxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, oder Mischung aus diesen zusammen mit Basen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit HATU in Gegenwart einer Base, insbesondere Diisopropylethylamin, oder mit EDC und HOBt in Gegenwart einer Base, insbesondere Triethylamin, durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoff wie Benzol, oder Nitromethan, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dimethylformamid.

Die Umsetzung mit einer Säure in der zweiten Stufe der Verfahren [A] und [B] erfolgt bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

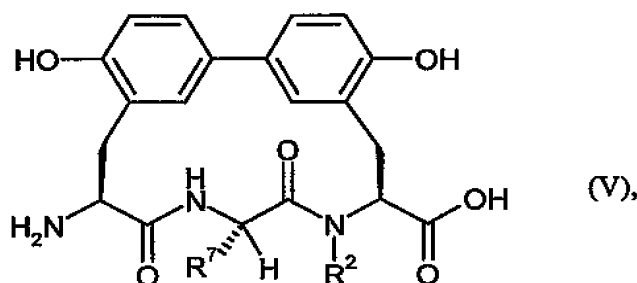
Als Säuren eignen sich hierbei Chlorwasserstoff in Dioxan, Bromwasserstoff in Essigsäure oder Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Die Hydrogenolyse in der zweiten Stufe des Verfahrens [B] erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmittel in Gegenwart von Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder iso-Propanol, in einem Gemisch mit Wasser und Eisessig, bevorzugt ist ein Gemisch aus Ethanol, Wasser und Eisessig.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem
10 Verbindungen der Formel



worin R^2 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Di-(*tert*-butyl)-dicarbonat in Gegenwart einer Base umgesetzt werden.

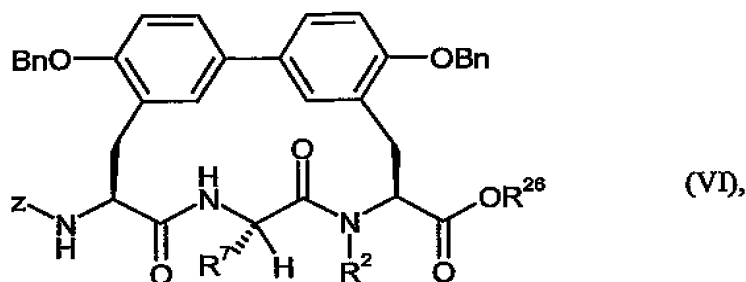
Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Natriumhydroxid oder Natriumcarbonat.

Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder iso-Propanol, oder Wasser.

Vorzugsweise wird die Umsetzung mit Natriumhydroxid in Wasser oder Natriumcarbonat in Methanol durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin R^2 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben, und

- 5 R^{26} gleich Benzyl, Methyl oder Ethyl ist,

mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse, wie für die zweite Stufe des Verfahrens [B] beschrieben, gegebenenfalls durch anschließende Umsetzung mit einer Base zur Verseifung des Methyl- oder Ethylesters, umgesetzt werden.

- 10 Die Verseifung kann zum Beispiel erfolgen, wie bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel (VI) zu Verbindungen der Formel (IV) beschrieben.

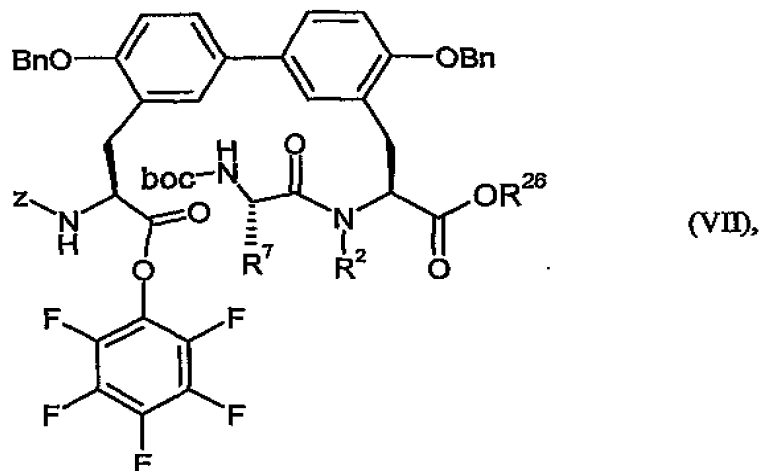
Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem in Verbindungen der Formel (VI) der Benzyl-, Methyl- oder Ethylester verseift wird.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

- 15 Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, bevorzugt ist Lithiumhydroxid.

- Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösungsmittel oder
20 Gemische der Lösungsmittel mit Wasser einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder ein Gemisch aus Methanol und Wasser.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin R², R⁷ und R²⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

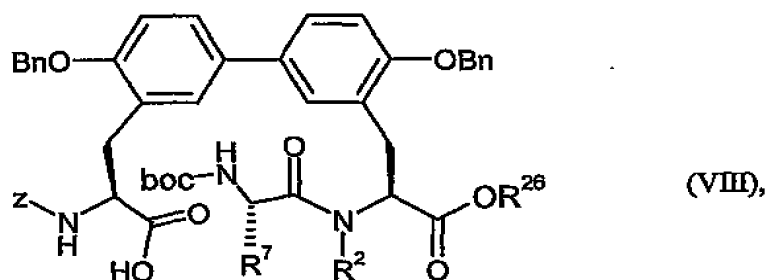
in der ersten Stufe mit Säuren, wie für die zweite Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, und in der zweiten Stufe mit Basen umgesetzt werden.

- 5 In der zweiten Stufe erfolgt die Umsetzung mit Basen im Allgemeinen in einem Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Triethylamin.

- 10 Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Chloroform, Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan, oder Tetrahydrofuran, oder Gemische der Lösungsmittel, bevorzugt ist Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



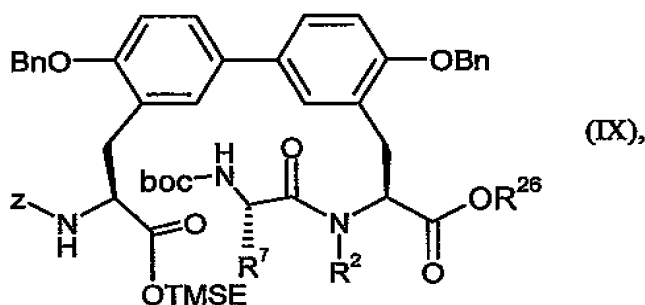
15

worin R², R⁷ und R²⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Pentafluorphenol in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, wie für die erste Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, umgesetzt werden.

Die Umsetzung erfolgt bevorzugt mit DMAP und EDC in Dichlormethan in einem Temperaturbereich von -40°C bis 40°C bei Normaldruck.

- 5 Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin R^2 , R^7 und R^{26} die oben angegebene Bedeutung haben,

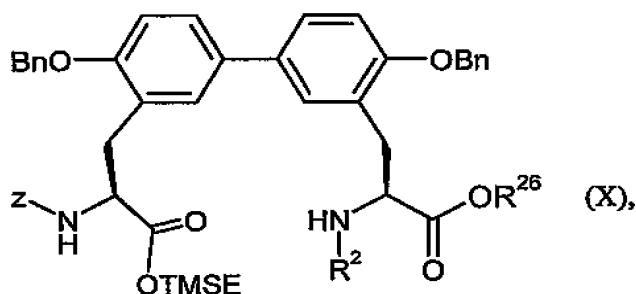
mit Fluorid, insbesondere mit Tetrabutylammoniumfluorid, umgesetzt werden.

- 10 Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10°C bis 30°C bei Normaldruck.

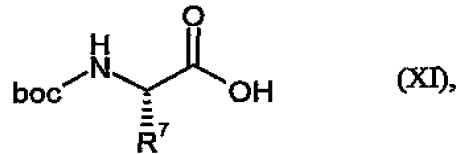
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Bevorzugte

- 15 Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (IX) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



worin R^2 und R^{26} die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Verbindungen der Formel



worin R^7 die oben angegebene Bedeutung hat,

- 5 in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, wie für die erste Stufe der Verfahren [A] und [B] beschrieben, umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel (X) sind bekannt oder können analog den im Beispieltail beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

- 10 Die Verbindungen der Formel (XI) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Infektionskrankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen, eingesetzt werden.

- Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:
20

- Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (Staph. aureus, Staph. epidermidis) und Streptokokken (Strept. agalactiae, Strept. faecalis, Strept. pneumoniae, Strept. pyogenes); gram-negative Kokken (neisseria gonorrhoeae) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobacteriaceen, z.B. Escherichia coli, Hämophilus influenzae, Citrobacter (Citrob. freundii, 25 Citrob. divernis), Salmonella und Shigella; ferner Klebsiellen (Klebs. pneumoniae, Klebs. oxytocy), Enterobacter (Ent. aerogenes, Ent. agglomerans), Hafnia, Serratia (Serr. marcescens),

Proteus (Pr. mirabilis, Pr. rettgeri, Pr. vulgaris), Providencia, Yersinia, sowie die Gattung Acinetobacter. Darüber hinaus umfaßt das antibakterielle Spektrum die Gattung Pseudomonas (Ps. aeruginosa, Ps. maltophilia) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z.B. Bacteroides fragilis, Vertreter der Gattung Peptococcus, Peptostreptococcus sowie die Gattung Clostridium; ferner Mykoplasmen (M. pneumoniae, M. hominis, M. urealyticum) sowie Mykobakterien, z.B. Mycobacterium tuberculosis.

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder Mischinfektionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen topisch anwendbaren Zubereitungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

Infektionskrankheiten beim Menschen wie z. B. septische Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse, Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, septische Arthritis, Mastitis, Tonsillitis, Genital-Infektionen und Augeninfektionen.

Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies behandelt werden. Beispielhaft seien genannt:

Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysenterie, Salmonellose, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom, Mastitis;

Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis, Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplasmosen, Genitalinfektionen;

Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und postpuerperale Infektionen, Salmonellose;

Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;

Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mykoplasmosen, E. coli-Infektionen, chronische Lungenerkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.

Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie z.B. Pasteurella, Brucella, Campylobacter, Listeria, Erysipelothrix, Corynebakterien, Borellia, Treponema, Nocardia, Rickettsie, Yersinia, erweitert.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von bakteriellen Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antibakteriell wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, 15 nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell 20 und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfal- 25 lende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer 30 Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.ä. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht je 24 h zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 h.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Verwendete Abkürzungen:**

abs.	absolut
aq.	wässrig
Bn	Benzyl
boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
CDCl ₃	Chloroform
CH	Cyclohexan
d	dublett (im ¹ H-NMR)
dd	dublett von dublett (im ¹ H-NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIEA	Diisopropylethylamin (Hünig-Base)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
m	multipllett (im ¹ H-NMR)
min	Minute
MS	Massenspektroskopie

NMR	Kernresonanzspektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
Pd/C	Palladium/Kohle
proz.	Prozent
q	quartett (im $^1\text{H-NMR}$)
R_f	Retentionsindex (bei DC)
RP	Reverse Phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
s	singulett (im $^1\text{H-NMR}$)
t	triplett (im $^1\text{H-NMR}$)
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMSE	2-(Trimethylsilyl)-ethyl
TPTU	2-(2-Oxo-1(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat
Z	Benzyloxycarbonyl

LC-MS- und HPLC-Methoden:

Methode 1 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 μm ; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2 (LC-MS): Instrument Micromass Platform LCZ; Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μm ; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10%A \rightarrow 4 min 90%A \rightarrow 6 min 90%A.

Methode 3 (LC-MS): Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 μm ; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5%B \rightarrow 5.0 min 10%B \rightarrow 6.0 min 10%B; Temperatur: 50°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LC-MS): ZMD Waters; Säule: Inertsil ODS3 50 mm x 2.1 mm, 3 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5%B → 12 min → 100%B → 15 min 100%B.

5 **Methode 5 (LC-MS):** MAT 900, Finnigan MAT, Bremen; Säule: X-terra 50mm x 2.1 mm, 2.5 µm; Temperatur: 25°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.01% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.01% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10%B → 15 min → 90%B → 30 min 90%B.

10 **Methode 6 (LC-MS):** TSQ 7000, Finnigan MAT, Bremen; Säule: Inertsil ODS3 50 mm x 2.1 mm, 3 µm; Temperatur: 25°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 15%B → 15 min → 100%B → 30 min 100%B.

15 **Methode 7 (LC-MS):** 7 Tesla Apex II mit externer Elektrospray-Ionenquelle, Bruker Daltronics; Säule: X-terra C18 50 mm x 2.1 mm, 2.5 µm; Temperatur: 25°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5%B → 13 min → 100%B → 15 min 100%B.

20 **Methode 8 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50x4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 2.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35 °C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 2.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

25 **Methode 9 (LC-MS):** Instrument: Micromass Plattform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

30 **Methode 10 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50x4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35 °C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 11 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Uptisphere C 18, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5%B → 2.0 min 40%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%B; Ofen: 45 °C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 12 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro- RP Mercury 20x4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A (Fluss: 1 ml/min) → 2.5 min 30%A (Fluss: 2 ml/min) → 3.0 min 5%A (Fluss: 2 ml/min) → 4.5 min 5%A (Fluss: 2 ml/min); Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 13 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 70%B → 4.5 min 90%B; Ofen: 50 °C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

Methode 14 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 15 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500µl 50%ige Ameisensäure; Eluent B: Acetonitril + 500µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0min 5%B → 2.0min 40%B → 4.5min 90%B → 5.5min 90%B; Ofen: 45 °C; Fluss: 0.0min 0.75ml/min → 4.5min 0.75ml 5.5min → 5.5min 1.25ml; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 16 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 15 min 90%B; Fluss: 0.75ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 17 (LC-MS): Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient:

0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 18 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml
5 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 19 (LC-MS): Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml
10 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

Methode 20 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: ThermoHypersil-Keystone HyPurity Aquastar, 50 mm x 2.1 mm, 3 μ m; Eluent A: 1 l Was-
15 ser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 21 (Präparative HPLC/RP-HPLC): Säule: RP18 Phenomenex Luna C18(2) (New Column), 250 mm x 21.2 mm, 5 μ m (Firma Phenomenex, Aschaffenburg, Deutschland), Eluent:
20 Acetonitril – Wasser Gradient unter Zusatz von 0.2% Diethylamin.

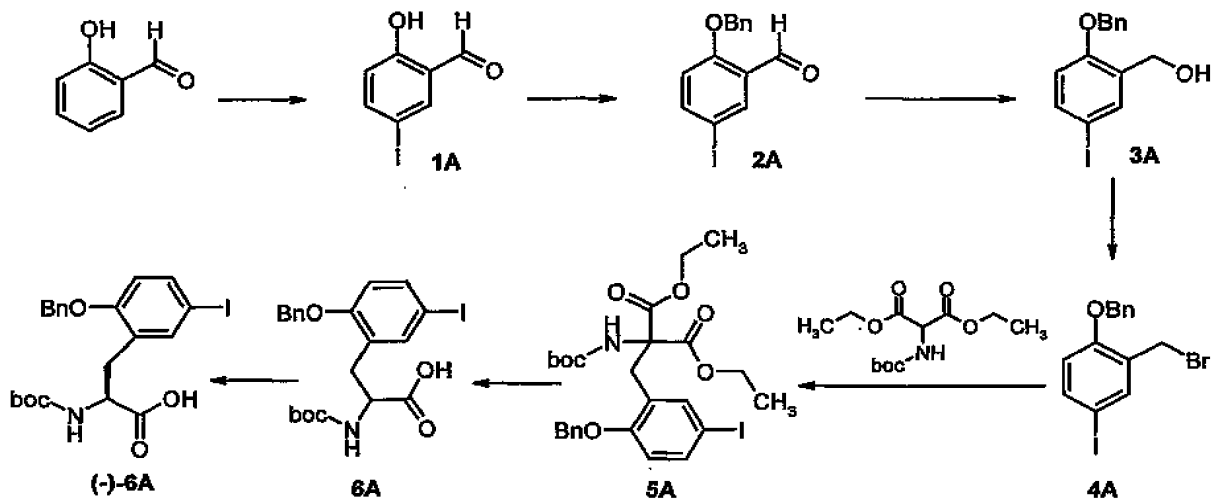
Methode 22 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 μ m; Eluent A: 5 ml Perchlorsäure/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 9 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 23 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo Hypersil GOLD-3 μ 20 x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 5.5 min 10%A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

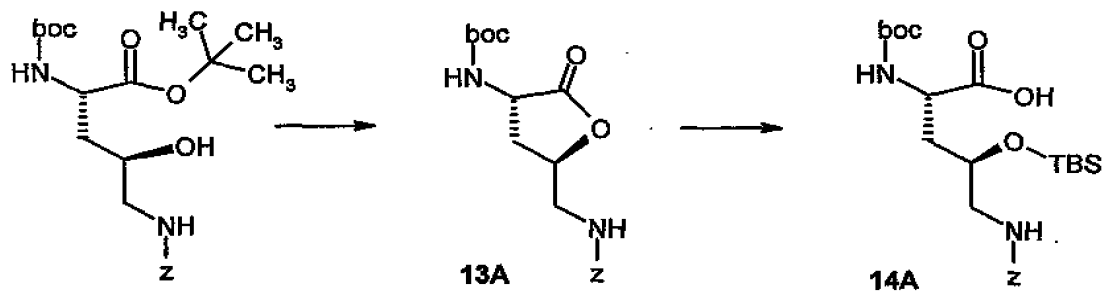
Chemische Synthese der Beispiele

Synthese der Ausgangsverbindungen:

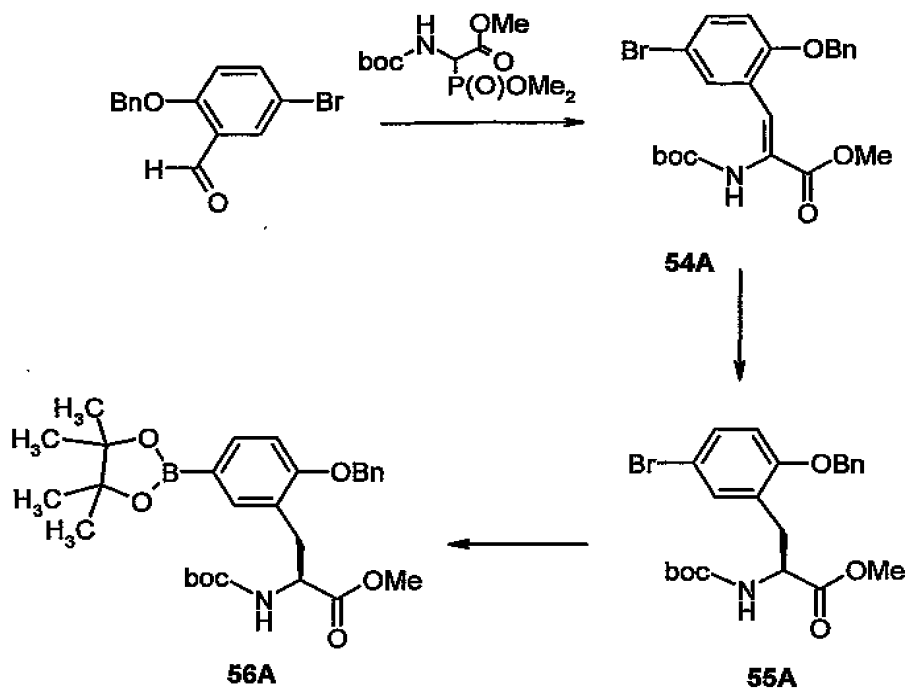
Synthese von substituierten Phenylalaninderivaten am Beispiel von (-)-3-(2-Benzyloxy-5-iodophenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure [(-)-6A]



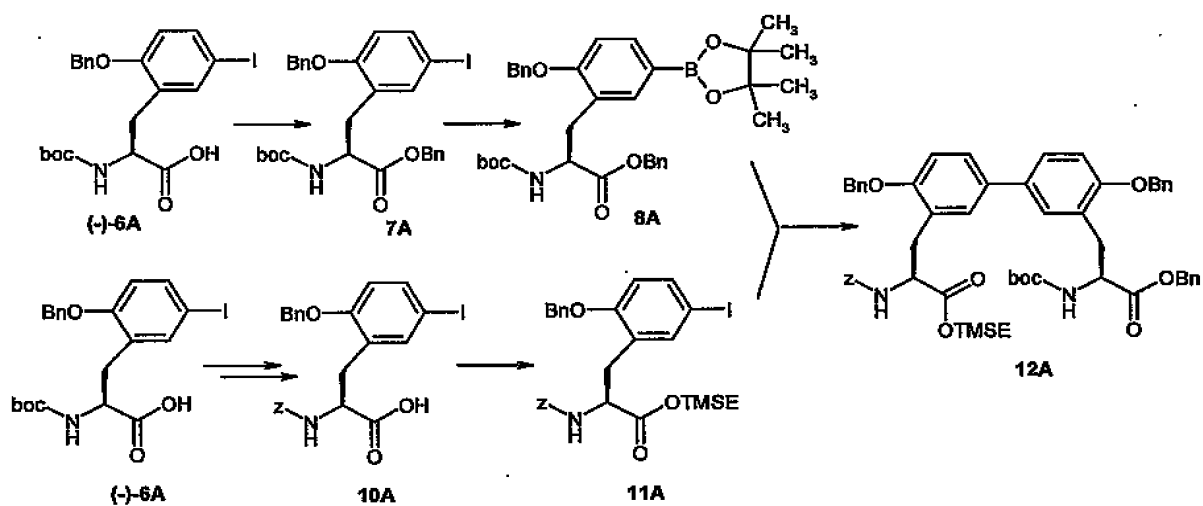
Synthese geschützter Hydroxyornithinderivate am Beispiel von 5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyldimethylsilyloxy)-pentansäure (14A)



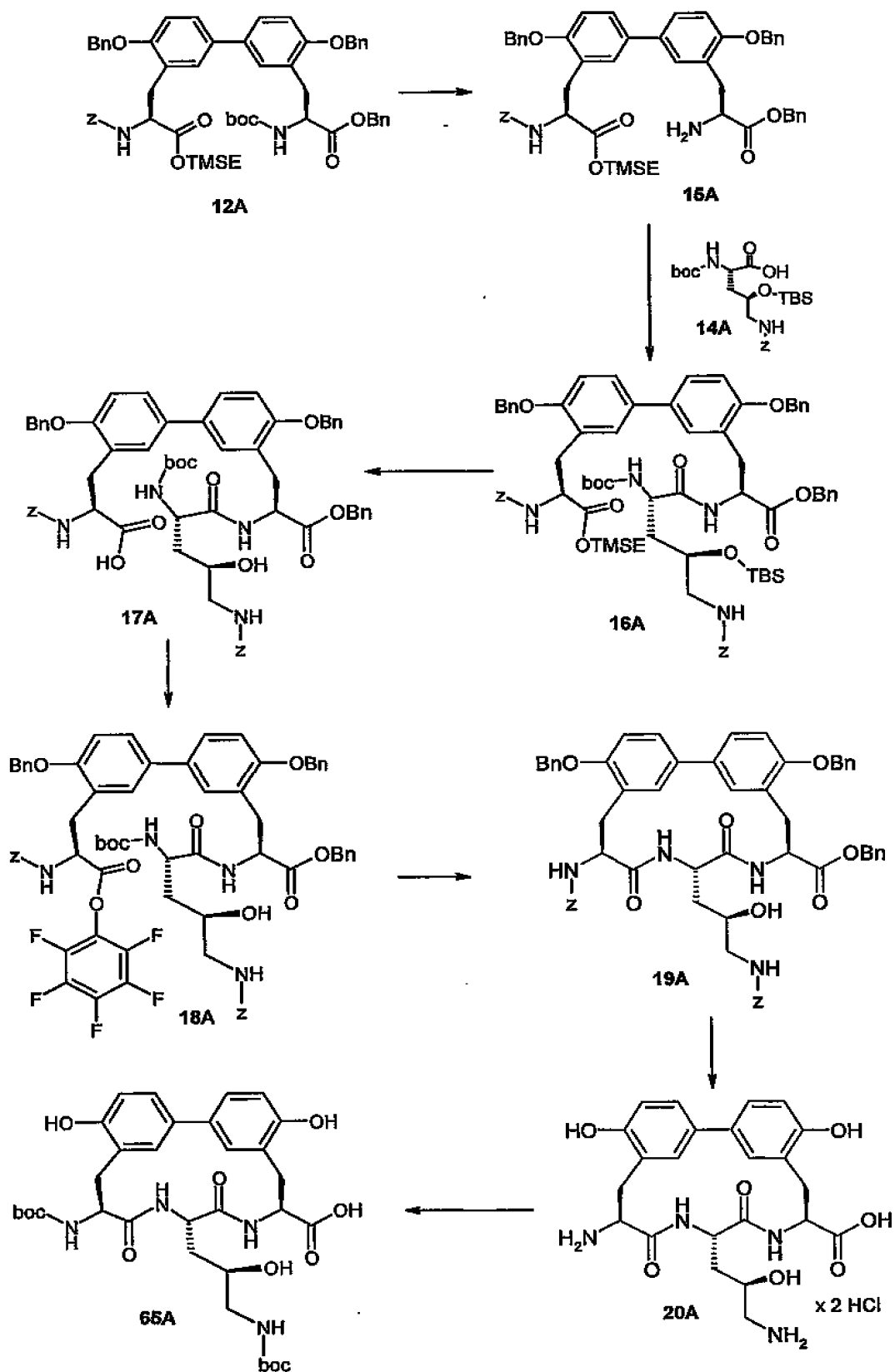
Synthese von substituierten Phenylalaninderivaten am Beispiel von Methyl-2-(benzyloxy)-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]-5-brom-L-phenylalaninat (56A)

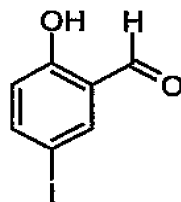


Synthese von geschützten Biphenyl-bisaminosäuren am Beispiel von 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonyl-aminoethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2(*S*)-trimethylsilanyl-ethylester (12A)



Cyclisierung der Biphenyl-bisaminosäuren



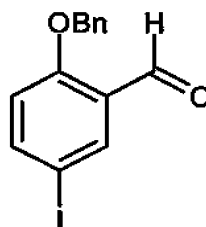
Ausgangsverbindungen**Beispiel 1A****2-Hydroxy-5-iod-benzaldehyd**

- 5 Zu einer Lösung von 188 g (1.54 mol) Salicylaldehyd in 1 l wasserfreiem Dichlormethan in einem ausgeheizten Kolben wird eine Lösung von 250 g (1.54 mol) Iodchlorid in 600 ml wasserfreiem Dichlormethan unter Argon über 2 h zugetropft. Nach 3 Tagen Rühren bei RT wird eine gesättigte wässrige Natriumsulfit-Lösung unter kräftigem Rühren hinzugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, einmal mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und
- 10 über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 216 g (57% d. Th.) des Produktes.

LC-MS (ESI, Methode 4): $m/z = 246$ (M-H)⁻.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.7$ (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 9.83 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).

15 **Beispiel 2A**

2-Benzoyloxy-5-iodbenzaldehyd

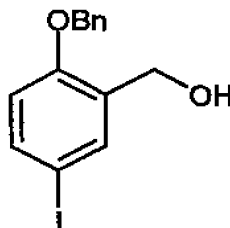
- Zu einer Lösung von 100 g (0.40 mol) 2-Hydroxy-5-iodbenzaldehyd (Beispiel 1A) in 1.5 l Dimethylformamid werden 67.2 g (0.48 mol) Kaliumcarbonat und nach wenigen Minuten 51 ml
- 20 (0.44 mol) Benzylchlorid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei 120°C unter Rückfluss geführt. Nach weiteren 24 h Rühren bei RT und Zugabe von 1.5 l Wasser kristallisiert ein Feststoff aus. Der Niederschlag wird abgesaugt, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wird aus 230 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 122.9 g (90% d. Th.) des Produktes.

LC-MS (ESI, Methode 4): $m/z = 338$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.18$ (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.78 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 10.4 (s, 1H).

Beispiel 3A

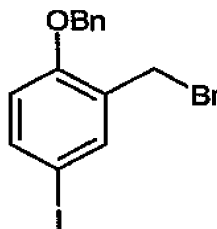
5 (2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-methanol



- Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 33.98 g (100.5 mmol) 2-Benzyloxy-5-iod-benzaldehyd (Beispiel 2A) in 200 ml Dichlormethan werden 100 ml einer 1M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Dichlormethan zugegeben. Nach 2 h Rühren bei 0°C wird unter Kühlung eine gesättigte
- 10 Kaliumnatriumtartrat-Lösung hinzugegeben (stark exotherme Reaktion) und das Reaktionsgemisch 2 h weiter gerührt. Nach Abtrennung der Phasen wird die organische Phase zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Man erhält 31.8 g (93% d. Th.) des Produktes.
- 15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.17$ (t, 1H), 4.68 (d, 2H), 5.1 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.54 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H).

Beispiel 4A

1-Benzyloxy-2-bromomethyl-4-iodbenzol



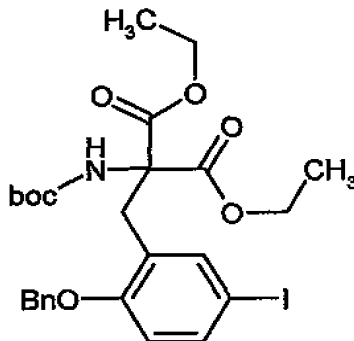
- 20 Zu einer Lösung von 35 g (103 mmol) (2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-methanol (Beispiel 3A) in 350 ml Toluol werden bei 40°C 3.3 ml (35 mmol) Phosphortribromid hinzugegetropft. Innerhalb von 15 min wird die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 100°C erhöht und weitere 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlung werden die beiden Phasen getrennt. Die organische Phase wird zweimal mit destilliertem Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-

Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Ausbeute beträgt 41 g (99% d. Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.45 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.30 (m, 8H).

Beispiel 5A

5 2-(2-Benzyloxy-5-iod-benzyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-malonsäurediethylester

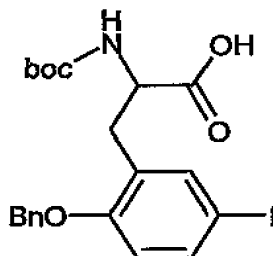


Zu einer Lösung von 28 g (101.7 mmol) 2-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]malonsäure-diethylester und 7.9 ml (101.7 mmol) Natriumethylat in 300 ml Ethanol werden 41 g (101.7 mmol) von 1-Benzyloxy-2-brommethyl-4-iodbenzol (Beispiel 4A) hinzugegeben. Nach 3 h Rühren bei RT saugt man das ausgefallene Produkt ab. Nach Trocknung im Vakuum werden 55 g (90% d. Th.) Produkt isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.12 (t, 6 H), 1.46 (s, 9H), 3.68 (s, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 5.0 (s, 2H), 5.7 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.28-7.4 (m, 6H), 7.4 (dd, 1H).

Beispiel 6A

15 (+/-)-3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure



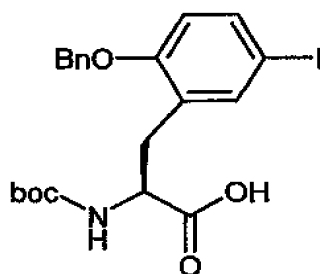
Zu einer Suspension von 58 g (97 mmol) 2-(2-Benzyloxy-5-iod-benzyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-malonsäurediethylester (Beispiel 5A) in 800 ml eines Gemisches von Ethanol und Wasser (7:3) werden 400 ml 1N Natronlauge hinzugegeben. Nach 3 h unter Rückfluss wird der pH-Wert der Reaktionsmischung nach Abkühlung auf Raumtemperatur mit konz. Salzsäure auf ca.

pH 2 eingestellt. Die Reaktionsmischung wird eingedampft. Der Rückstand wird in MTBE und Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Trocknung im Vakuum erhält man 47 g (97% d. Th.) des Produktes.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.32 (s, 9H), 2.68 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.45-7.55 (m, 3H).

Beispiel (-)-6A

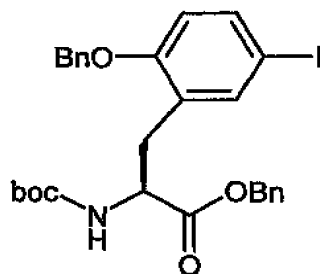
3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure



- 10 Das Racemat aus Beispiel 6A [(+/-)-3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure] wird an einer chiralen stationären Kieselgelphase, basierend auf dem Selektor aus Poly(*N*-Methacryloyl-*L*-Leucin-dicyclopropylmethylamid), mit einem Gemisch aus *i*-Hexan/Ethylacetat als Elutionsmittel getrennt. Das zuerst eluierte Enantiomer (98.9% ee) ist in Dichlormethan rechtsdrehend ($[\alpha]_{\text{D}}^{21}$: + 3.0°, c = 0.54, Dichlormethan) und entspricht dem (*R*)-Enantiomer
- 15 Beispiel (+)-6A, wie durch Einkristallröntgenstrukturanalyse bestimmt wurde. Die Reinheit des zweiten, linksdrehenden Enantiomers Beispiel (-)-6A, d.h. des (*S*)-Enantiomers, beträgt > 99% ee.

Beispiel 7A

3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester



- 20 Unter Argon werden 10 g (20.11 mmol) (-)-3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure (Beispiel (-)-6A) in 200 ml Acetonitril gelöst. Dazu werden 246 mg (2.01 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 4.16 ml (40.22 mmol) Benzylalkohol hinzugefügt. Die

Mischung wird auf -10°C abgekühlt und mit 4.63 g (24.13 mmol) EDC versetzt. Man lässt alles langsam auf RT kommen und rührt über Nacht. Nach ca. 16 h wird das Gemisch im Vakuum eintrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt. Ausbeute: 10.65 g (88% d. Th.).

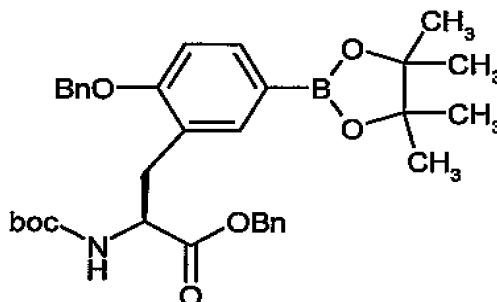
- 5 HPLC (Methode 1): $R_t = 6.03$ min; LC-MS (Methode 3): $R_t = 4.70$ min

MS (DCI): $m/z = 605$ ($M + \text{NH}_4$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.38$ (s, 9H), 2.97 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 4.50-4.70 (m, 1H), 5.00-5.10 (m, 4H), 5.22 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.28-7.36 (m, 7H), 7.37-7.52 (m, 5H).

Beispiel 8A

- 10 3-[2-Benzyloxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester



- Zu einer Lösung von 10.30 g (17.53 mol) 3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester (Beispiel 7A) in 70 ml DMSO werden 5.15 g (52.60 mmol)
- 15 Kaliumacetat zugegeben. Die Mischung wird deoxygeniert, indem durch die kräftig gerührte Lösung 15 min lang Argon durchgeleitet wird. Dann werden 5.17 g (20.16 mmol) Bis(pinacolato)diboran und 515 mg (0.70 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid zugegeben. Unter leichtem Argonstrom wird auf 80°C erhitzt und nach 6 h wieder abgekühlt. Die Mischung wird über Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan) filtriert. Der
- 20 Rückstand wird säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan:Ethylacetat 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 8.15 g (79% d. Th.).

HPLC (Methode 1): $R_t = 6.26$ min.

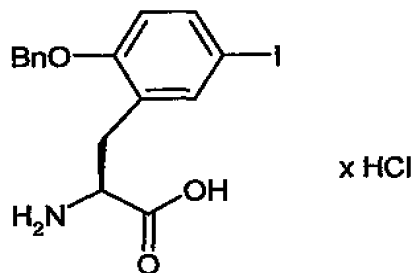
LC-MS (Methode 2): $R_t = 5.93$ und 6.09 min.

- 25 MS (EI): $m/z = 588$ ($M + \text{H}$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (s, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 2.91-3.10 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 1H), 4.49-4.68 (m, 1H), 5.05 (dd, 2H), 5.11 (dd, 2H), 5.30 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.27-7.37 (m, 7H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H).

Beispiel 9A

5. 2(*S*)-Amino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-Hydrochlorid



12 g (24.13 mmol) 3-(2-Benzoyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure (Beispiel (-)-6A) werden unter Argon in 60 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung gegeben und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingengt und im Hochvakuum getrocknet.

10 Ausbeute: 10.47 g (100% d. Th.).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.10 min.

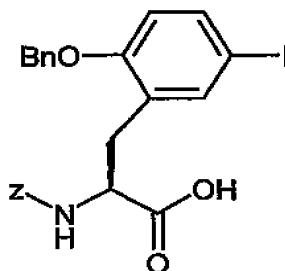
MS (EI): m/z = 398 ($M+H-HCl$) $^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.17-3.31 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 1H), 4.22 (t, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.69 (d, 1 H), 7.24-7.40 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.66

15 (br.s, 2H).

Beispiel 10A

2(*S*)-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure



Eine Lösung aus 10.46 g (24.13 mmol) 2(*S*)-Amino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-Hydrochlorid (Beispiel 9A) in DMF wird mit 9.25 ml (53.09 mol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Dazu gibt man 6.615 g (26.54 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)succinimid (Z-OSuc) zu. Die resultierende Lösung wird über Nacht gerührt und dann im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird
 5 in Dichlormethan aufgenommen und jeweils zweimal mit 0.1N Salzsäurelösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die Mischung wird durch Säulenchromatographie an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 9:1 bis 8:2) gereinigt.

Ausbeute: 8.30 g (65% d. Th.).

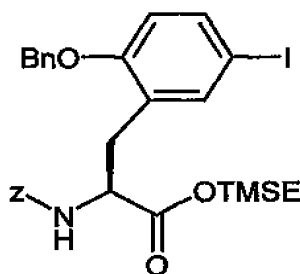
10 HPLC (Methode 1): $R_t = 5.01$ min.

MS (EI): $m/z = 532$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.14$ -3.3 (m, 2 H), 4.25-4.45 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.88 (d, 1 H), 7.20-7.56 (m, 12 H), 7.62 (d, 1 H), 12.73 (br.s, 1H).

Beispiel 11A

15 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester



8.35 g (15.7 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure (Beispiel 10A) werden in 150 ml THF vorgelegt und mit 2.14 g (18.07 mmol) 2-Trimethylsilylethanol und 250 mg (2.04 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Die Mischung wird auf 0°
 20 abgekühlt und mit 2.38 g (2.95 ml, 18.86 mmol) *N,N*-Diisopropylcarbodiimid, gelöst in 40 ml THF, versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt und zur Aufarbeitung im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und jeweils zweimal mit 0.1N Salzsäurelösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird
 25 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die Mischung wird säulenchromatographisch (Silicagel, Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 9:1 bis 8:2) gereinigt.

Ausbeute: 8.2 g (83% d. Th.).

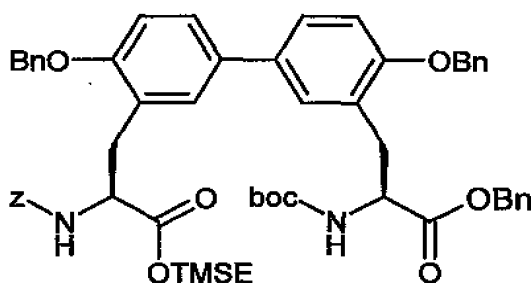
HPLC (Methode 1): $R_t = 6.42$ min

MS (EI): $m/z = 532$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.01$ (s, 9H), 0.88 (t, 2H), 2.96 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 4.04-4.17 (m, 2H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 4H), 5.44 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.25-7.33 (m, 7 H), 7.37 (dd, 4H), 7.45 (dd, 1H).

Beispiel 12A

2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester



10

Zu einer Lösung von 0.316 g (0.5 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iodophenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester (Beispiel 11A) in 2.5 ml entgastem DMF werden unter Argon bei RT 45.8 mg (0.05 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid (PdCl₂(dppf)) und 0.325 g (1.0 mmol) Cäsiumcarbonat hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 40°C erhitzt. Innerhalb von 30 min wird eine Lösung von 0.294 g (0.5 mmol) 3-[2-Benzyloxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester (Beispiel 8A) in 2.5 ml entgastem DMF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 40°C und weitere 2 h bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Dichlormethan/Essigsäureethylester (30/1) gereinigt. Man erhält 0.320 g (66% d. Th.) des Produktes.

20

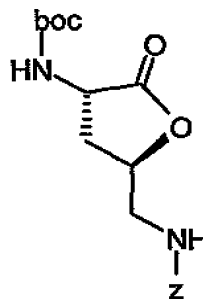
HPLC (Methode 1): $R_t = 7.65$ min

MS (EI): $m/z = 987$ (M+Na), 965 (M+H)⁺.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.00 (s, 9H), 0.90 (t, 2H), 1.37 (s, 9H), 3.02-3.35 (m, 4H) 4.06-4.25 (m, 2H), 4.55-4.73 (m, 2H), 4.98-5.18 (m, 8H), 5.40 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 6.88-7.00 (m, 2H), 7.19-7.39 (m, 20H), 7.42-7.53 (m, 4H).

Beispiel 13A

- 5 Benzyl-({(2*R*,4*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-oxotetrahydrofuran-2-yl)methyl)carbamate



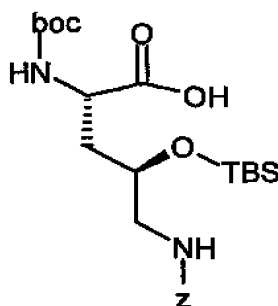
- Eine Lösung von 7.60 g (17.3 mmol) 5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentansäure-*tert*-butylester (*Org. Lett.*, 2001, 3, 20, 3153-3155) in 516 ml Dichlormethan und 516 ml Trifluoressigsäure wird 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird
 10 eingedampft. Das zurückbleibende Rohprodukt wird in 2.6 l wasserfreiem Methanol gelöst, und unter Rühren bei 0°C werden 6.3 g (28.8 mmol) Di-*tert*-Butyldicarbonat und 7.3 ml (52.43 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Nach 15 h wird die Reaktionslösung eingedampft und der Rückstand in 1 l Essigsäureethylester aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase zweimal mit einer 5%-igen Zitronensäure-Lösung, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter
 15 wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Toluol/Aceton (5/1) gereinigt. Man erhält 4.92 g (78% d. Th.) des Produktes.

LC-HR-FT-ICR-MS (Methode 7): ber. für C₁₈H₂₈N₃O₆ (M+NH₄)⁺ 382.19726
 gef. 382.19703.

- 20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 9H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 5.0-5.15 (m, 4H), 7.3-7.4 (m, 5H).

Beispiel 14A

5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-dimethylsilanyloxy)-pentansäure

5 **Methode A:**

Zu einer Lösung von 0.73 g (2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13A in 50 ml 1,4-Dioxan werden bei 0°C 2 ml 1M Natronlauge hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Zu dieser Lösung werden 1.12 ml (8 mmol) Triethylamin hinzugegeben und nach einer kurzen Zeit 1.38 ml (6 mmol)

10 Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyl-dimethylsilylester zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt. Die organische Phase wird mit 1N Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird in 7.4 ml 1,4-Dioxan gelöst und mit 36.2 ml 0.1N Natronlauge versetzt. Nach 3 h Rühren bei

15 RT wird die Reaktionslösung eingedampft und der Rückstand in Wasser und Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 0.90 g (90% d. Th.) des Produktes.

Methode B:

Eine Lösung von 14.0 g (38 mmol) 2(*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-5-nitro-pentansäure-benzylester (Beispiel 22A) in 840 ml Ethanol/Wasser 9/1 wird mit 1.96 g Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und unter Normaldruck 24 h bei RT hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert, und das Filtrat wird mit 14.7 g (114 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend werden 11.4 g (45.6 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyloxy)-succinimid hinzugegeben, und es wird 4 h bei RT gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und

25 zweimal mit 0.1N Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 14.7 g (114 mmol) Diisopropylamin alkalisch gestellt. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt, mit 30.1 g (114 mmol) Trifluormethansulfonsäure-dimethyl-*tert*-butylsilylester versetzt und bei RT 2.5 h gerührt.

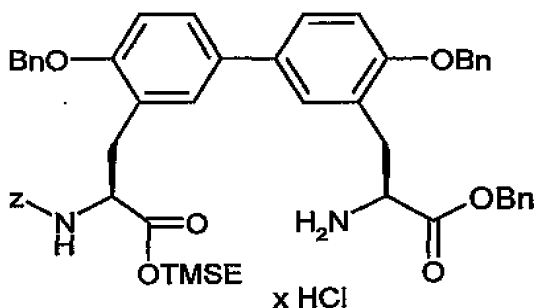
- Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in 50 ml Dioxan gelöst, mit 200 ml 0.1N Natronlauge versetzt und 3 h bei RT gerührt. Es wird mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im
- 5 Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol 20/1, 9/1). Man erhält 8.11 g (43% d. Th.) des Produktes.

MS (ESI): $m/z = 497 (M+H)^+$.

- 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.00$ (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.59 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.75-3.15 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.96 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.30
- 10 (m, 5H), 12.37 (br. s, 1H).

Beispiel 15A

3-[3'-(2(*S*)-Amino-2-benzyloxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bis-benzyloxy-biphenyl-3-yl]-2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester-Hydrochlorid



- 15 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.65 g (2.75 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester (Beispiel 12A) in 50 ml wasserfreiem Dioxan werden 50 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung über ca. 20 min hinzugegeben. Nach 3 h Rühren wird die Reaktionslösung eingedampft und im Hochvakuum getrocknet.

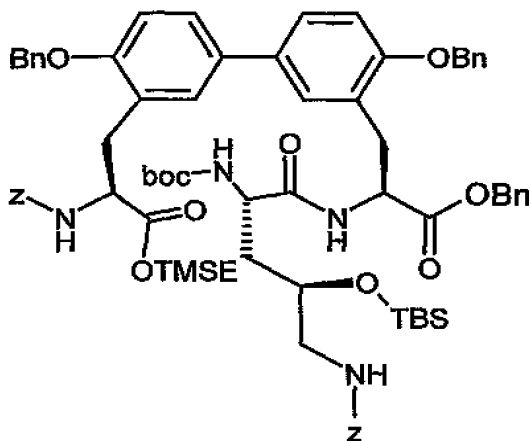
- 20 Ausbeute: 100% d. Th.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.96$ min.

MS (EI): $m/z = 865 (M+H)^+$.

Beispiel 16A

2(*S*)-[5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester



5

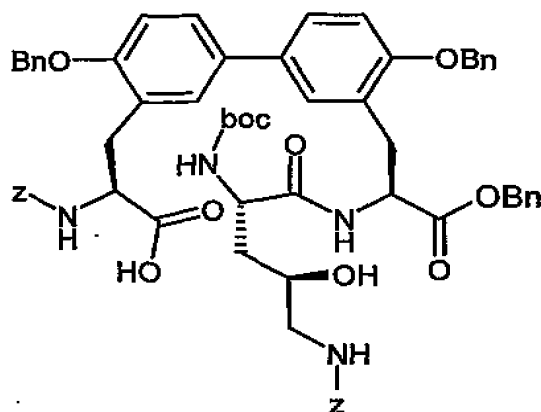
Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 0.520 g (0.58 mmol) 3-[3'-(2(*S*)-Amino-2-benzyloxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bis-benzyloxy-biphenyl-3-yl]-2(*S*)-benzyloxycarbonyl-amino-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester-Hydrochlorid (Beispiel 15A) und 0.287 g (0.58 mmol) 5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-pentansäure (Beispiel 14A) in 7.3 ml wasserfreiem DMF werden 0.219 g (0.58 mmol) HATU und 0.082 g (0.63 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 30 min Rühren bei 0°C werden zusätzliche 0.164 g (1.26 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Dichlormethan/Essigsäureethylester (Gradient 30/1→20/1→10/1) gereinigt. Man erhält 533 mg (66% d. Th.) des Produktes.

15

LC-MS (ESI, Methode 6): $m/z = 1342 (M+H)^+$, $1365 (M+Na)^+$.

Beispiel 17A

20 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure

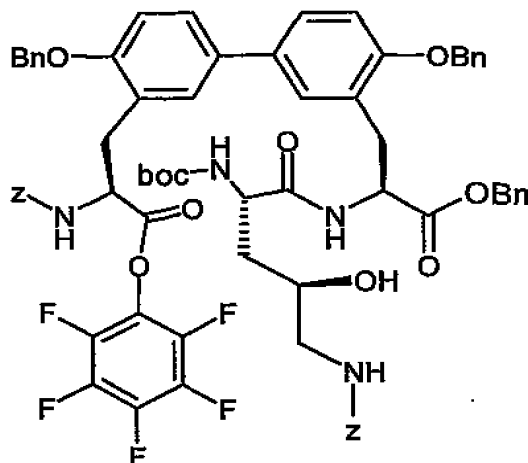


- Zu einer Lösung von 800 mg (0.6 mmol) 2(*S*)-[5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester (Beispiel 16A) in 26 ml absolutem DMF werden bei RT tropfenweise 1.8 ml 1N Tetrabutylammoniumfluorid in THF hinzugegeben. Nach 25 min bei RT wird auf 0°C gekühlt und mit viel Eiswasser versetzt. Es wird sofort mit Ethylacetat und etwas 1N Salzsäure-Lösung versetzt, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und 1 h im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.
- 10 LC-MS (ESI, Methode 4): $m/z = 1129$ ($M+H$)⁺.

LC-HR-FT-ICR-MS (Methode 7): ber. für C₆₅H₆₉N₄O₁₄ ($M+H$)⁺ 1129.48048
gef. 1129.48123.

Beispiel 18A

- 2(*S*)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-
15 3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester



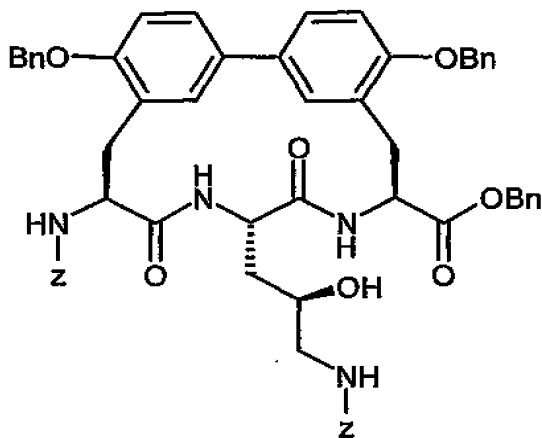
691 mg (Rohgemisch, ca. 0.6 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure (Beispiel 17A) werden in 25 ml
 5 Dichlormethan vorgelegt und mit 547.6 mg (2.98 mmol) Pentafluorphenol, gelöst in 6 ml Dichlormethan, versetzt. Man fügt 7.3 mg (0.06 mmol) DMAP hinzu und kühlt auf -25°C (Ethanol/Kohlendioxid-Bad). Bei -25°C werden 148 mg (0.774 mmol) EDC hinzugefügt. Die Mischung erwärmt sich über Nacht langsam auf RT. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum kurz getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

10 LC-MS (ESI, Methode 5): $m/z = 1317$ ($M+\text{Na}$) $^{+}$, 1295 ($M+\text{H}$) $^{+}$.

LC-HR-FT-ICR-MS (Methode 7): ber. für $\text{C}_{71}\text{H}_{68}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_{14}$ ($M+\text{H}$) $^{+}$ 1295.46467
 gef. 1295.46430.

Beispiel 19A

5,17-Bis-benzyloxy-14(*S*)-benzyloxycarbonylamino-11(*S*)-(3-benzyloxycarbonylamino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbonsäurebenzylester



Methode A:

Zu einer Lösung von 119.3 mg 2(*S*)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenyl-ethoxy)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester (Beispiel 18A) in 2.7 ml 1,4-Dioxan werden 4 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Bis zum Reaktionsende werden weitere 1.5 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung zugegeben. Die Reaktionslösung wird eingedampft und zweimal mit Chloroform codestilliert. Das Rohprodukt (LC-HR-FT-ICR-MS, Methode 7: ber. für $C_{66}H_{60}F_5N_4O_{12}$ ($M+H$)⁺ 1195.41224, gef. 1195.41419) wird in 100 ml Chloroform gelöst und über 3 h zu einer sehr gut gerührten Suspension von 200 ml Chloroform und 100 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2 h kräftig gerührt. Nach Trennung der zwei Phasen wird die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%-iger wässriger Zitronensäure-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 60.5 mg (65% d. Th.)

LC-MS (ESI, Methode 5): $m/z = 1011$ ($M+H$)⁺.

Methode B:

771 mg (0.595 mmol) 2(*S*)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonyl-amino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxy-carbonyl-amino-2-pentafluorophenyl-ethoxy)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-benzylester (Beispiel 18A) werden in 8 ml Dioxan gelöst und dann bei 0°C mit 16 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung tropfenweise versetzt. Nach 45 min erfolgt erneute Zugabe von 6 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung und nach 15 min nochmals 8 ml. Die Mischung wird 30 min bei 0°C gerührt, bevor die

- Reaktionslösung schonend eingengt, mit Chloroform codestilliert (zweimal) und kurz im Hochvakuum getrocknet wird. Das Rohprodukt (732 mg, 0.59 mmol) wird in 1000 ml Chloroform gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 6 ml Triethylamin in 50 ml Chloroform versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch schonend im Vakuum einrotiert und der Rückstand in Acetonitril verrührt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 360 mg (60% d. Th.).

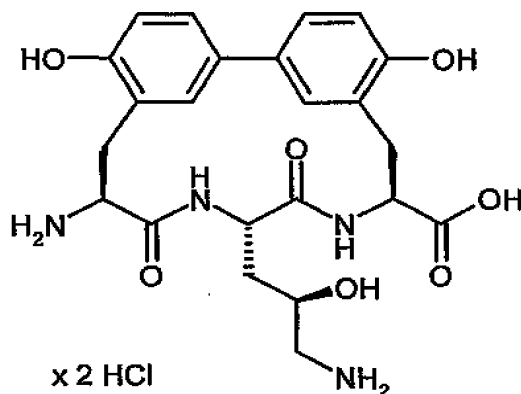
MS (EI): $m/z = 1011$ ($M+H$)⁺.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.59$ min.

- ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.52-1.65$ (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 1H), 2.82-3.01 (m, 3H), 3.02-3.11 (m, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.57-3.68 (m, 1H), 4.47-4.56 (m, 1H), 4.64-4.71 (m, 1H), 4.73-4.85 (m, 2H), 4.88-5.00 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 5.14-5.20 (m, 4H), 6.29 (d, 1H), 7.00-7.11 (m, 4H), 7.21-7.40 (m, 20H), 7.41-7.48 (m, 9H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (d, 1H).

Beispiel 20A

- 14(*S*)-Amino-11(*S*)-(3-amino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbonsäure-Dihydrochlorid (Biphenomycin B)



- Es werden 200 mg (0.20 mmol) 5,17-Bis-benzyloxy-14(*S*)-benzyloxycarbonylamino-11(*S*)-(3-benzyloxycarbonylamino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbonsäure-benzylester (Beispiel 19A) in einem Gemisch aus 220 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol 4:1:1 gegeben (Ethanol kann durch THF substituiert werden). Dazu gibt man 73 mg 10%ige Palladium/Kohle (10% Pd/C) und hydriert

anschließend 15 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird mit 4.95 ml 0.1N wässriger Salzsäure versetzt und eingeeengt. Man verrührt den Rückstand mit 10 ml Diethylether und dekantiert ab. Der zurückgebliebene Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

5 Ausbeute: 103 mg (95% d. Th.).

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.04$ min;

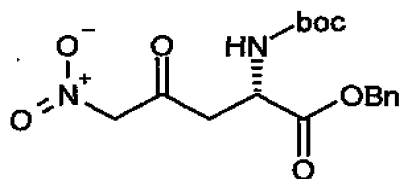
LC-MS (Methode 2): $R_t = 0.38$ min

MS (EI): $m/z = 473$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 2.06$ - 2.20 (m, 1H), 2.74 - 2.89 (m, 1H), 2.94 - 3.05 (m, 1H), 3.12 - 3.25 (m, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.61 - 3.72 (m, 1H), 3.97 - 4.07 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.76 - 4.91 (m, 12H), 7.01 - 7.05 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.51 (d, 1H).

Beispiel 21A

2(*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-nitro-4-oxo-pentansäurebenzylester



15 Eine Lösung A von 10 g (30.9 mmol) 2(*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-bernsteinsäure-1-benzylester und 5.27 g (32.5 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol in 100 ml Tetrahydrofuran wird 5 h bei RT gerührt. Zu einer Lösung B von 3.2 g (34.2 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 100 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C 18.8 g (30.9 mmol) Nitromethan zugetropft. Die Lösung B wird unter Erwärmen auf RT nachgerührt, und anschließend wird bei RT Lösung A zugetropft. Die resultierende

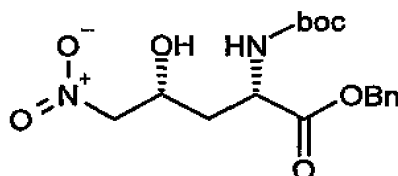
20 Mischung wird 16 h bei RT gerührt und mit 20%iger Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Das Lösungsmittel wird eingedampft. Das zurückbleibende Rohprodukt wird in Essigsäureethylester/Wasser aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 13 g (99% d.Th.) des Produktes.

25 MS (ESI): $m/z = 334$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.37 (s, 9H), 2.91 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.81 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

Beispiel 22A

2(*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-5-nitro-pentansäurebenzylester



5

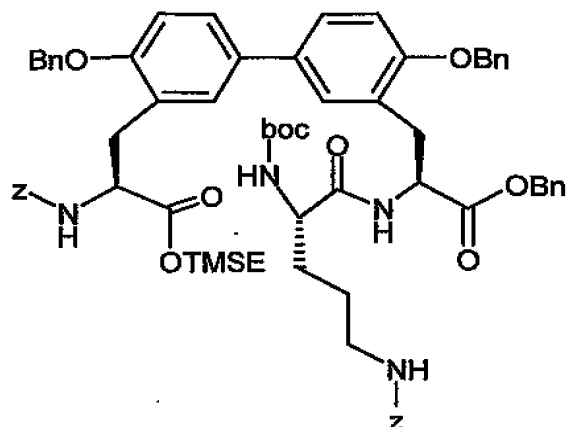
- Eine Lösung von 11.3 g (30.8 mmol) 2(*S*)-*tert*-Butoxycarbonylamino-5-nitro-4-oxo-pentansäurebenzylester in 300 ml Tetrahydrofuran wird auf -78°C gekühlt, mit 30.8 ml einer 1M Lösung von L-Selectrid® in Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt und 1 h bei -78°C nachgerührt. Nach Erwärmen auf RT wird die Lösung vorsichtig mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt.
- 10 Die Reaktionslösung wird eingeeengt und der Rückstand in Wasser und Essigsäureethylester aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 vorgereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10/1), die gesammelten Fraktionen werden eingeeengt und mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 5/1 ausgeführt. Die
- 15 zurückbleibenden Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Man erhält 2.34 g (21% d. Th.) des gewünschten Diastereomers. Aus der Mutterlauge erhält man durch chromatographische Trennung an Lichrospher Diol 10 μM (Laufmittel: Ethanol/*iso*-Hexan 5/95) weitere 0.8 g (6.7% d.Th.) des Produktes.

MS (ESI): m/z = 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.38 (s, 9H), 1.77 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 4.10-4.44 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 5.49 (d, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H).

Beispiel 23A

- 2(*S*)-[*S*-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxy-carbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester
- 25



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 16A aus 0.47 g (0.51 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15A und 0.19 g (0.51 mmol) N^6 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^2 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin mit 0.19 g (0.51 mmol) HATU und 0.35 ml (1.65 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin in 5.55 ml trockenem DMF.

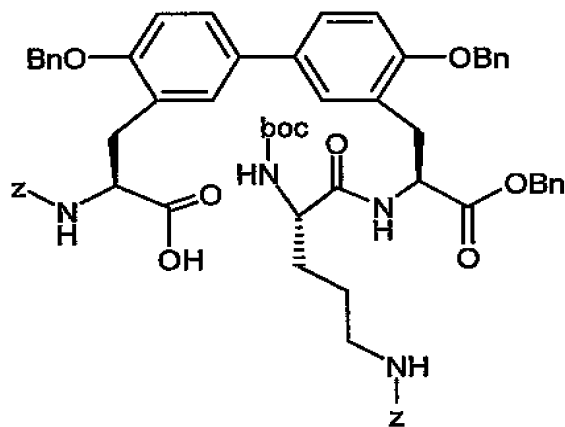
Ausbeute: 0.58 g (92% d.Th.)

LC-MS (Methode 10): $R_t = 3.46$ min

MS (ESI): $m/z = 1212$ ($M+H$)⁺

Beispiel 24A

- 10 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 17A aus 0.82 g (0.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A mit 2 Äquivalenten (1.3 ml) Tetrabutylammoniumfluorid (1M in THF) in 30 ml getrocknetem DMF.

Ausbeute: 772 mg (94% d.Th.)

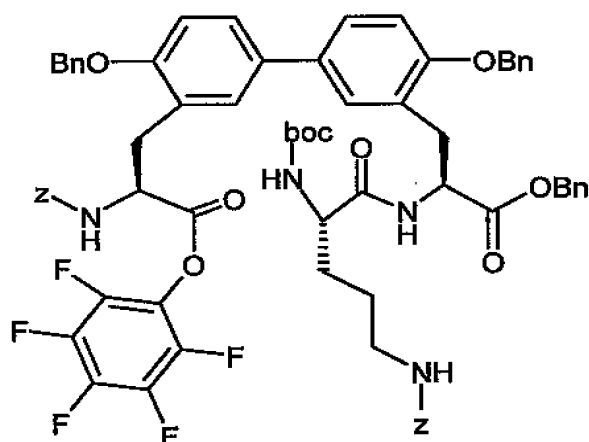
5 LC-MS (Methode 11): $R_t = 1.62$ min.

MS (ESI): $m/z = 1112$ ($M+H$)⁺

Beispiel 25A

2(*S*)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenylloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester

10



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 18A aus 422 mg (0.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24A und 349 mg (1.9 mmol) Pentafluorphenol mit 80 mg (0.42 mmol) EDC und 4.63 mg (0.04 mmol) DMAP in 4 ml Dichlormethan.

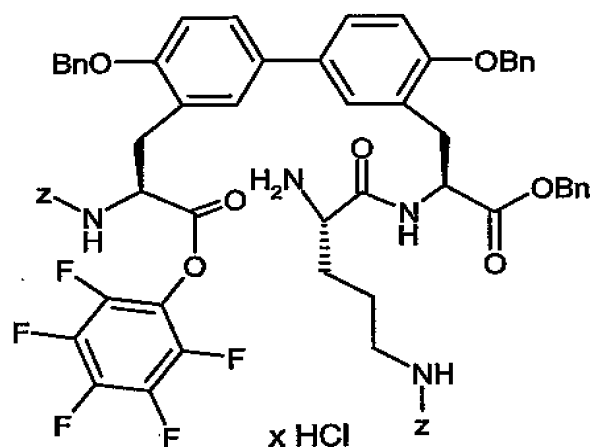
15 Ausbeute: 502 mg (95% d.Th.)

LC-MS (Methode 11): $R_t = 3.13$ min.

MS (ESI): $m/z = 1278$ ($M+H$)⁺

Beispiel 26A

2(*S*)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-amino-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2-(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenyl-oxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propion-säurebenzylester-Hydrochlorid



5

215 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25A werden in einem Eisbad unter Rühren mit 5 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Man lässt eine Stunde rühren und dampft alles im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz ein.

Ausbeute: 200 mg (92% d.Th.)

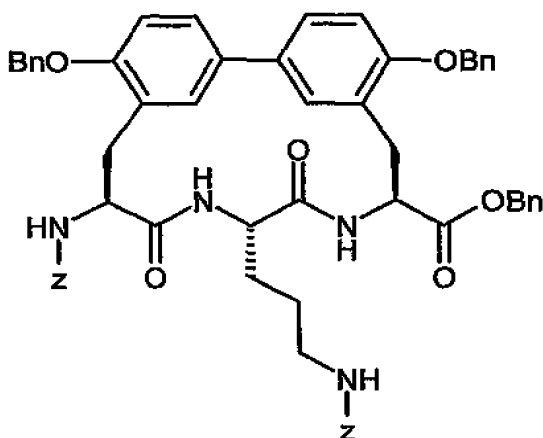
10 LC-MS (Methode 11): $R_t = 4.25$ min.

MS (ESI): $m/z = 1178$ ($M-HCl+H$)⁺

Beispiel 27A

5,17-Bis-benzyloxy-14(*S*)-benzyloxycarbonyl-amino-11(*S*)-(3-benzyloxycarbonylamino-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbonsäurebenzylester

15



1.35 g (0.91 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A werden in 3 l Chloroform vorgelegt und unter kräftigem Rühren innerhalb von 20 min bei RT mit 2.54 ml (18.2 mmol) Triethylamin in 50 ml Chloroform versetzt. Man lässt über Nacht nachrühren und dampft alles im Vakuum zur Trockne ein. Den Rückstand verrührt man mit 5 ml Acetonitril, filtriert und trocknet den Rückstand bis zur Gewichtskonstanz.

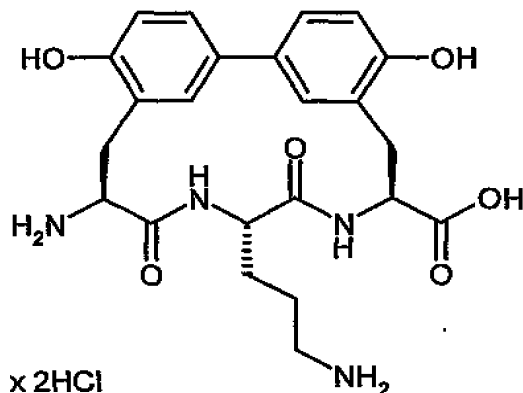
Ausbeute: 890 mg (93% d.Th.)

LC-MS (Methode 11): $R_t = 5.10$ min.

MS (ESI): $m/z = 994$ ($M+H$)⁺

10 Beispiel 28A

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9.12-diazatricyclo-[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,6,18-hexaen-8-carbonsäure-Dihydrochlorid



50 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A werden in 50 ml Eisessig / Wasser / Ethanol (4 / 1 / 1) suspendiert, mit 30 mg Pd/C (10%-ig)-Katalysator versetzt und 20 Stunden bei RT hy-

driert. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Kieselgur dampft man das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein und versetzt unter Rühren mit 2.5 ml 0.1N Salzsäure. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und trocknet bis zur Gewichtskonstanz.

Ausbeute: 17 mg (63% d. Th.)

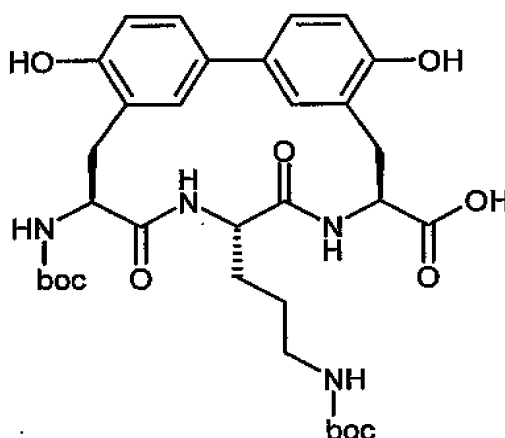
5 DC (Methanol / Dichlormethan / 25%-iger Ammoniak = 5 / 3 / 2): $R_f = 0.6$

LC-MS (Methode 3): $R_t = 0.28$ min.

MS (ESI): $m/z = 457$ ($M-2HCl+H$)⁺

Beispiel 29A

10 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino-11-[3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure

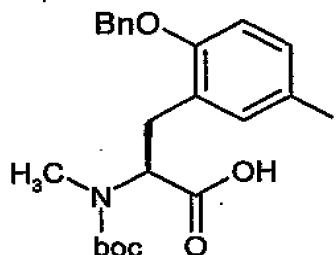


600 mg (1.13 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A werden in 6 ml (5.66 mmol) 1N Natronlauge gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 740.8 mg (3.39 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat, gelöst in 5 ml Methanol, versetzt. Nach einer Stunde ist die Reaktion beendet (DC-Kontrolle, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/Ammoniak = 80/20/2). Durch Zutropfen von 0.1N Salzsäure stellt man pH = 3 ein. Man extrahiert dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz ein.

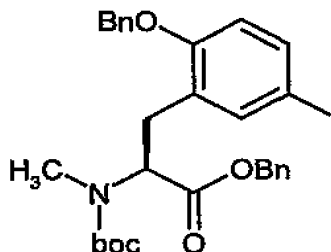
Ausbeute: 622 mg (84% d.Th.)

20 LC-MS (Methode 10): $R_t = 1.96$ min.

MS (ESI): $m/z = 656$ ($M+H$)⁺

Beispiel 30A2-(Benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-iod-*N*-methyl-*L*-phenylalanin

- Unter Argonatmosphäre werden 500 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel (-)-6A in 20 ml THF gelöst, mit 90.5 mg (3.02 mmol) Natriumhydrid und 0.51 ml (1141.6 mg; 8.04 mmol) Methyljodid (80%-ig) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit 25 ml Essigsäureethylester und 25 ml Wasser und stellt mit 0.1N Salzsäure auf pH = 9 ein. Man engt im Vakuum auf ein kleines Volumen ein. Man versetzt mit 10 ml Essigsäureethylester und 10 ml Wasser, schüttelt alles heftig und trennt die organische Phase ab. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen im Vakuum erhält man 140 mg Produkt (19% d. Th.). Die wässrige Phase säuert man an (pH = 3) und schüttelt sie dreimal mit 20 ml Essigsäureethylester aus. Nach Einengen und Trocknen im Vakuum erhält man 351 mg Produkt (68% d. Th.).

LC-MS (Methode 9): $R_t = 3.9$ min.MS (EI): $m/z = 511$ ($M+H$)⁺15 **Beispiel 31A**Benzyl-2-(benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-iod-*N*-methyl-*L*-phenylalaninat

- Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7A aus 350 mg (0.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A, 8.29 mg (0.07 mmol) DMAP, 148 mg (1.37 mmol) Benzylalkohol und 157.46 mg (0.82 mmol) EDC in 3 ml Acetonitril.

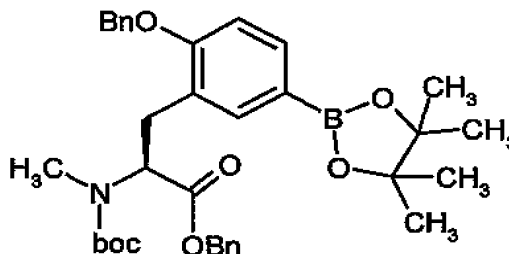
Ausbeute: 382 mg (93% d. Th.)

LC-MS (Methode 9): $R_t = 4.8$ min.

MS (EI): $m/z = 601$ ($M+H$)⁺

Beispiel 32A

5 Benzyl-2-(benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-*L*-phenylalaninat



10 Analog zu Beispiel 8A werden 380 mg (0.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31A in einem ausgeheizten Kolben in 4 ml DMF vorgelegt und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 184.5 mg (0.73 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 186 mg (1.9 mmol) Kaliumacetat und 23.15 mg (0.03 mmol) Bis(diphenylphosphino)-ferrocen-palladium(II)chlorid versetzt. Man lässt 4 h bei 80°C reagieren. Nach der Aufarbeitung und Chromatographie (Kieselgel 60, Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 4/1) erhält man das Produkt.

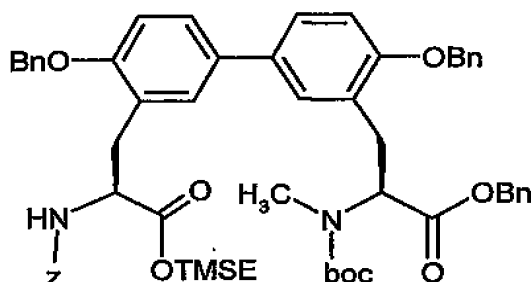
Ausbeute: 196 mg

LC-MS (Methode 9): $R_t = 4.9$ min.

15 MS (EI): $m/z = 601$ ($M+H$)⁺

Beispiel 33A

2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxy-carbonyl-(2-*tert*-butoxycarbonyl-2-methyl)amino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 12A aus 190 mg (0.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 32A, 199.5 mg (0.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A, 195.5 mg (0.63 mmol) Cäsiumcarbonat und 23.15 mg (0.03 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid in 1.5 ml DMF unter Argonatmosphäre.

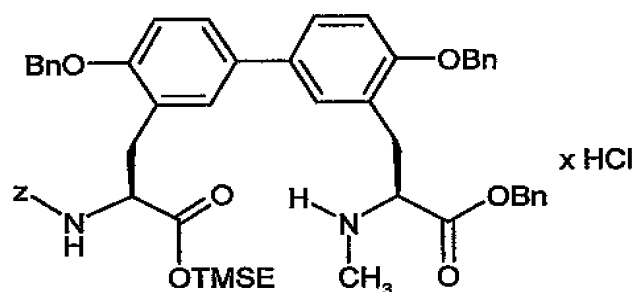
5 Ausbeute: 212 mg (66% d. Th.)

LC-MS (Methode 13): $R_t = 4.86$ min.

MS (EI): $m/z = 978$ ($M+H$)⁺

Beispiel 34A

10 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxy-carbonyl-2-methyl-aminoethyl-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester Hydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 15A aus 930 mg (0.95 mmol) der Verbindung aus Beispiel 33A und 22.14 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung in 15 ml Dioxan.

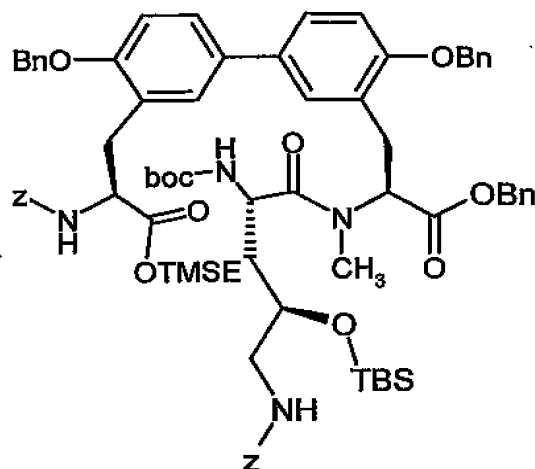
Ausbeute: 915 mg (78% d. Th.)

15 LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.53$ min.

MS (EI): $m/z = 878$ ($M-HCl+H$)⁺

Beispiel 35A

20 2(*S*)-{Methyl-[5-benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-pentanoyl]amino}-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 16A aus 922 mg (1.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 34A, 0.5 g (1.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A, 421 mg (1.11 mmol) HATU und 0.7 ml (518 mg; 3.27 mmol) DIEA in 4.2 ml DMF.

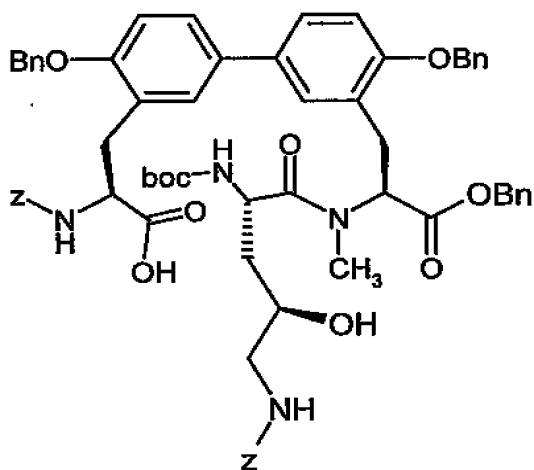
5 Ausbeute: 703 mg (51% d. Th.)

LC-MS (Methode 8): $R_t = 3.17$ min.

MS (EI): $m/z = 1356$ ($M+H$)⁺

Beispiel 36A

2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-{methyl-(5-
10 benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoyl)amino}-ethyl]-
biphenyl-3-yl}-propionsäure



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 17A aus 360 mg (0.27 mmol) der Verbindung aus Beispiel 35A und 0.8 ml (3 Äquivalenten) 1M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (THF) in 20 ml DMF.

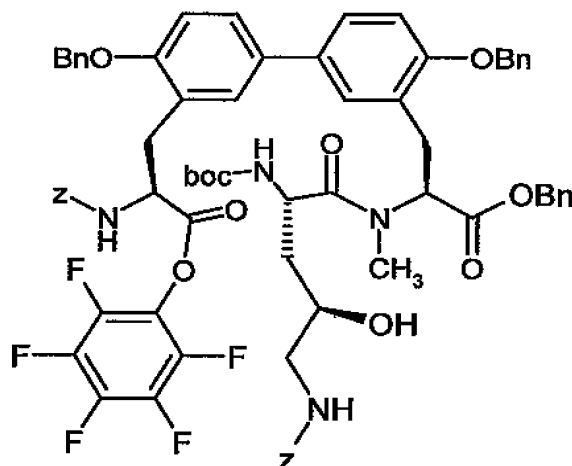
Ausbeute: 159 mg (53% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.19$ min.

5 MS (EI): $m/z = 1142$ (M+H)⁺

Beispiel 37A

2(*S*)-[Methyl-(5-benzyloxycarbonylamino)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoyl]amino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorphenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester



10

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 18A aus 330 mg (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 36A, 265.6 mg (1.44 mmol) Pentafluorphenol, 3.53 mg (0.03 mmol) DMAP und 60.87 mg (0.32 mmol) EDC in 10 ml Dichlormethan.

Ausbeute: 271 mg (69% d. Th.)

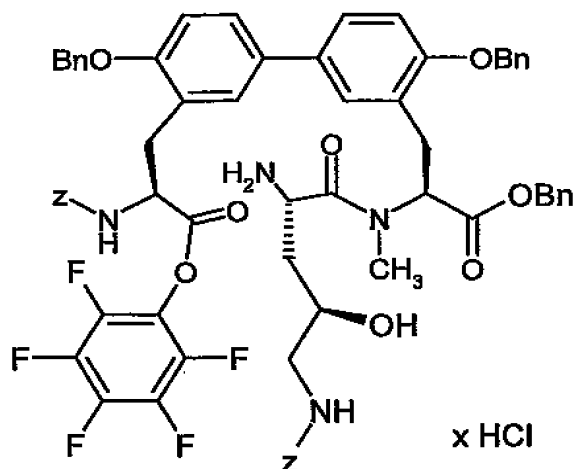
15 LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.38$ min.

MS (EI): $m/z = 1308$ (M+H)⁺

Beispiel 38A

2(*S*)-[Methyl-(5-benzyloxycarbonylamino)-2(*S*)-amino-4(*R*)-hydroxy-pentanoyl]amino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluor-phenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester Hydrochlorid

20



- 130 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 37A werden in 0.5 ml Dioxan gelöst und vorsichtig mit 5 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt (Eisbad). Nach 30 Minuten lässt man bei Raumtemperatur noch 2 h weiterreagieren. Man dampft alles im Vakuum zur Trockne ein und trocknet im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz.

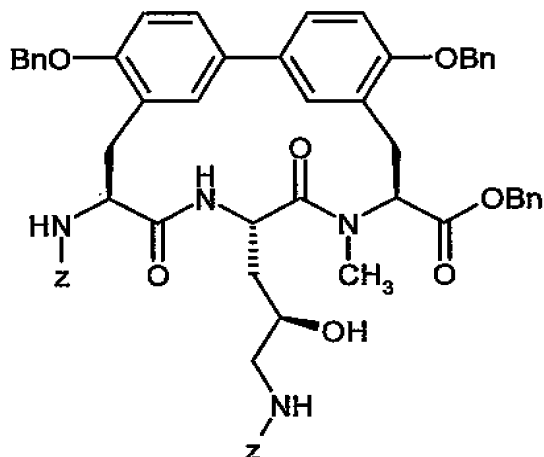
Ausbeute: 130 mg (70% d. Th.)

LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.68$ min.

MS (EI): $m/z = 1208$ (M-HCl+H)⁺

Beispiel 39A

- 10 Benzyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-((2*R*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.12.6]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat



- 130 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38A werden in 220 ml trockenem Chloroform vorgelegt. Bei Raumtemperatur versetzt man unter Rühren innerhalb von 20 Minuten mit 23 ml (20 Äquiv.) Triethylamin in 5 ml Dichlormethan. Man lässt über Nacht nachrühren. Anschließend wird alles im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Acetonitril ausgerührt.
- 5 Nach dem Trocknen des Rückstandes gewinnt man 44 mg Produkt. Aus der Mutterlauge wird durch RP-HPLC noch weiteres Produkt gewonnen (30 mg).

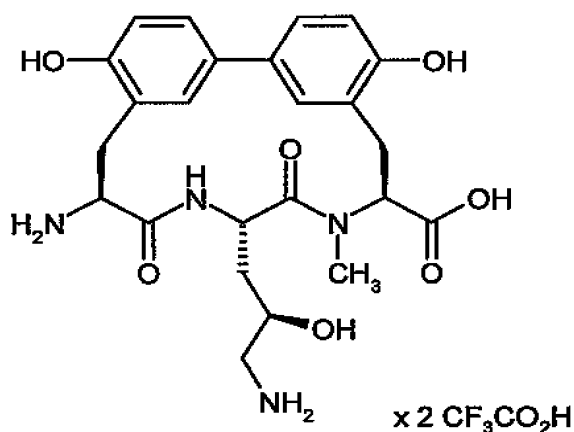
Ausbeute: 74 mg (69% d. Th.)

LC-MS (Methode 15): $R_t = 3.13$ min.

MS (EI): $m/z = 1024$ ($M+H$)⁺

10 **Beispiel 40A**

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.12,6]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-carbonsäure-Di(hydrotrifluoracetat)



- 15 33 mg (0.032 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A werden mit verdünnter Trifluoressigsäure vorsichtig behandelt. Die entstandene klare Lösung wird anschließend lyophilisiert.

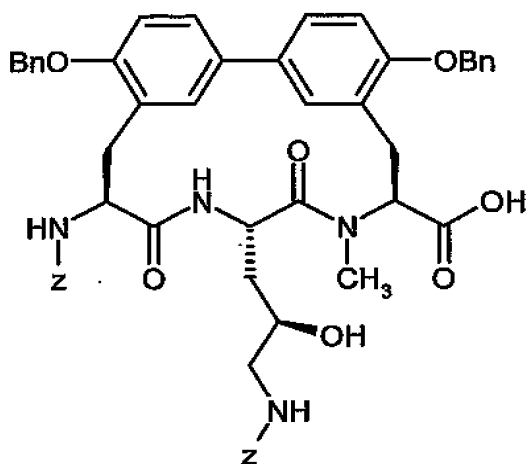
Ausbeute: 23 mg (quantitativ)

LC-MS (Methode 15): $R_t = 0.92$ min.

MS (EI): $m/z = 486$ ($M-2CF_3CO_2H+H$)⁺

Beispiel 41A

(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-Bis(benzyloxy)-14-[[benzyloxycarbonyl]amino]-11-(2*R*)-3-[[benzyloxycarbonyl]-amino]-2-hydroxypropyl-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.12,6]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



5

37 mg (0.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A werden in 2 ml THF gelöst, mit 0.14 ml 1N Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und 3 h bei Raumtemperatur geführt. Anschließend säuert man mit 1N Salzsäure an und dampft alles im Hochvakuum zur Trockne ein.

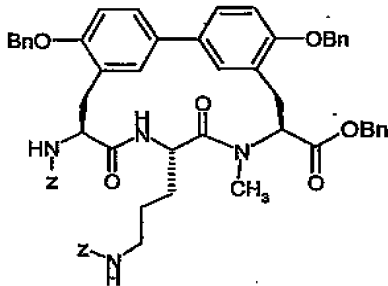
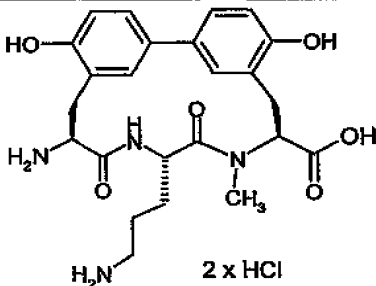
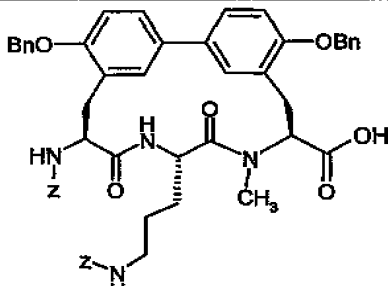
Ausbeute: 33 mg (71% d. Th.)

10 LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.90$ min.

MS (EI): $m/z = 934$ ($M+H$)⁺

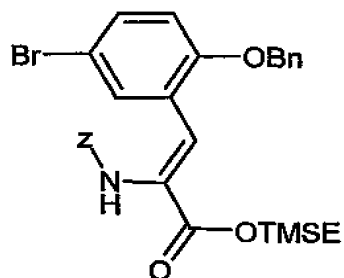
Analog zu oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 42A bis 48A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
42A		16A mit N^5 - [(Benzyloxy)- carbonyl]- N^2 - (<i>tert</i> -butoxy- carbonyl)- <i>L</i> - ornithin	LC-MS (Methode 13): $R_t = 4.85$ min. MS (EI): $m/z = 1226$ ($M+H$) ⁺
43A		17A	LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.04$ min. MS (EI): $m/z = 1126$ ($M+H$) ⁺
44A		18A	LC-MS (Methode 13): $R_t = 3.79$ min. MS (EI): $m/z = 1292$ ($M+H$) ⁺
45A		26A	LC-MS (Methode 13): $R_t = 3.72$ min. MS (EI): $m/z = 1192$ ($M-HCl+H$) ⁺

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
46A		39A	LC-MS (Methode 13): $R_t = 4.39 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 1008$ $(M+H)^+$
47A		40A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 0.53 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 470$ $(M-2HCl+H)^+$
48A		41A	LC-MS (Methode 14): $R_t = 3.64 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 918$ $(M+H)^+$

Beispiel 49A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2Z)-3-[2-(benzyloxy)-5-bromophenyl]-2-[[[(benzyloxy)-carbonyl]-amino]acrylat



7.5 g (25.8 mmol) 2-(Benzyloxy)-5-brombenzaldehyd (*Synthesis*, 1992, 10, 1025-30) und 11.8 g (28.3 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-(dimethoxyphosphoryl)acetat (*Tetrahedron*, 1999, 55, 10527-36) werden in 150 ml THF vorgelegt und unter Aceton/Trockeneis-Kühlung bei -78°C mit 3.26 g (28.3 mmol) 1,1,3,3-Tetramethylguanidin versetzt. Es wird langsam auf RT erwärmt und für weitere 12 h bei RT geführt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, das Rohprodukt mit Essigsäureethylester aufgenommen und je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird aus Essigsäureethylester/Cyclohexan (1:20) umkristallisiert.

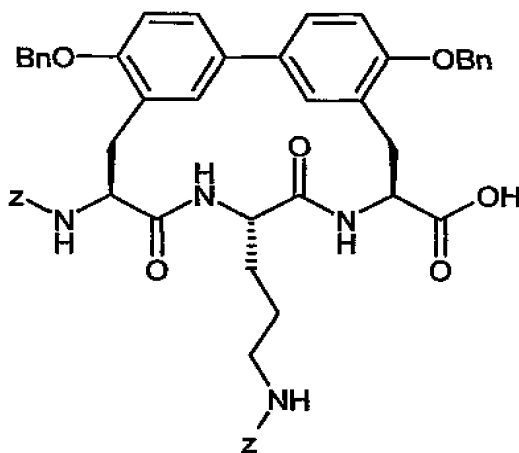
10 Ausbeute: 13 g (88% d.Th.)

HPLC (Methode 16): $R_t = 6.06$ min.

MS (DCI(NH_3)): $m/z = 599$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺

Beispiel 50A

(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-Bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-(3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]propyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



200 mg (0.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A werden in 8 ml THF und 4 ml DMF vorgelegt und unter Rühren mit 0.8 ml einer 1M wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (4 Äquivalente) versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur entsteht ein Gel. Man versetzt mit 0.8 ml 1N Salzsäure und noch etwas Wasser. Anschließend dampft man alles im Vakuum zur Trockne ein, rührt mit Wasser aus, filtriert den Niederschlag und trocknet ihn.

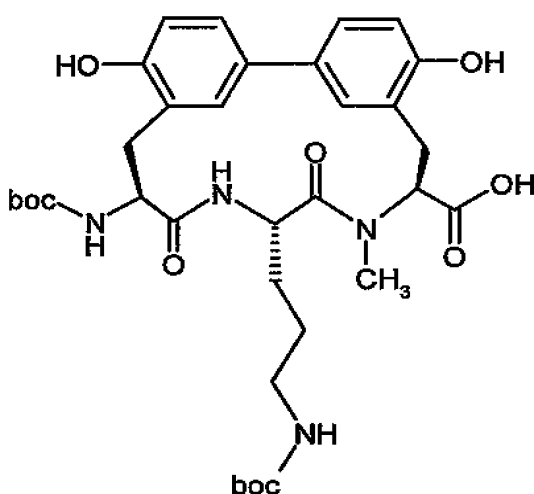
Ausbeute: 140 mg (77% d.Th.)

LC-MS (Methode 10): $R_t = 2.83$ min.

MS (EI): $m/z = 904$ ($M+H$)⁺

Beispiel 51A

- 5 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]propyl}-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



- 11 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 47A werden in 0.5 ml Wasser gelöst, mit
 10 12.27 mg (0.08 mmol) Natriumcarbonat versetzt, im Eisbad gekühlt und unter Rühren mit
 13.25 mg (0.06 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat in 0.2 ml Methanol versetzt. Man rührt über Nacht
 bei RT, dampft im Vakuum zur Trockne ein, löst in 0.5 ml Wasser, säuert mit 1N Salzsäure bis
 pH = 2 an und extrahiert die entstandene Suspension mit Essigsäureethylester. Nach dem Trocknen
 mit Natriumsulfat dampft man im Vakuum zur Trockne ein.

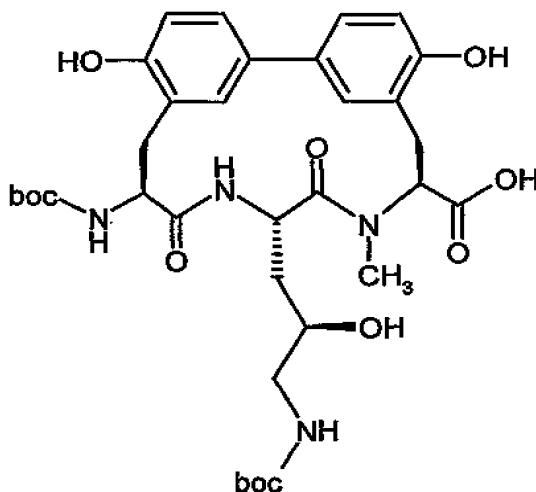
- 15 Ausbeute: 10 mg (51% d.Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.92$ min.

MS (EI): $m/z = 670$ ($M+H$)⁺

Beispiel 52A

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-[(2*R*)-3-[(*tert*-butoxy-carbonyl)amino]-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosal-(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



5

90 mg (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40A werden in 2.5 ml Wasser gelöst, mit 85.3 mg (0.8 mmol) Natriumcarbonat versetzt, im Eisbad gekühlt und mit 105.3 mg (0.48 mmol) Di-(*tert*-butyl)-dicarbonat in 1.2 ml Methanol versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, engt im Vakuum auf ein kleines Volumen ein und säuert mit 1N Salzsäure bis pH = 2 an. Der an-

10 fallende Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet.

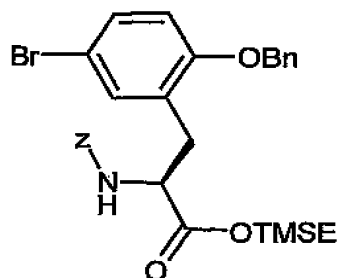
Ausbeute: 89 mg (73% d.Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.8$ min.

MS (EI): $m/z = 686$ ($M+H$)⁺

Beispiel 53A

15 2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(benzyloxy)-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]-5-brom-*L*-phenylalaninat



- 930 mg (1.6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 49A werden in 100 ml Ethanol und 10 ml Dioxan gelöst. Unter Argonatmosphäre gibt man 20 mg (+)-1,2-Bis((2*S*,5*S*)-2,5-diethylphospho-
lano)benzol(cyclooctadien)rhodium(I)trifluoromethansulfonat hinzu und belässt die Lösung
15 min im Ultraschallbad. Anschließend wird für 5 d unter einem Wasserstoffdruck von 3 bar hy-
5 driert. Es wird über Kieselgel filtriert und sorgfältig mit Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird
im Vakuum eingeengt und das Rohprodukt am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 900 mg (96% d.Th.)

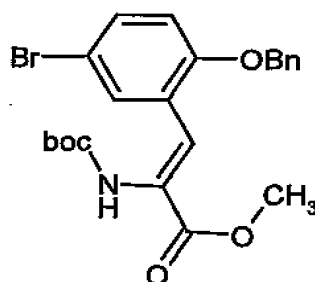
ee = 98.8% (Chiralcel OD (Daicel); Elutionsmittel: i-Hexan und Ethanol (5/1 vol/vol) unter Zusatz
von 0.2 Vol% Diethylamin)

- 10 HPLC (Methode 16): R_t = 6.08 min.

MS (DCI(NH₃)): m/z = 601 ($M+NH_4$)⁺

Beispiel 54A

Methyl-(2*Z*)-3-[2-(benzyloxy)-5-bromphenyl]-2-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-acrylat



- 15 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 49A aus 7.5 g (25.8 mmol) 2-(Benzyloxy)-5-brombenzal-
dehyd und 8.4 g (28.3 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethyl-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-
(dimethoxyphosphoryl)acetat (*J. Prakt. Chem.*, 2000, 342, 736-44) mit 3.3 g (28.3 mmol) 1,1,3,3-
Tetramethylguanidin in 150 ml THF.

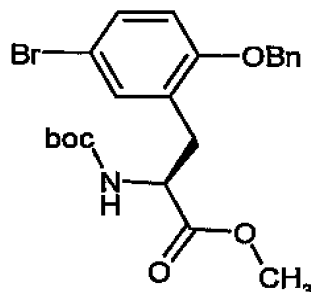
Ausbeute: 10 g (87% d.Th.)

- 20 HPLC (Methode 16): R_t = 5.42 min.

MS (DCI(NH₃)): m/z = 479 ($M+NH_4$)⁺

Beispiel 55A

Methyl-2-(benzyloxy)-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]-5-brom-*L*-phenylalaninat



- Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 53A aus 1.96 g (4.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 54A und 15 mg (+)-1,2-Bis((2*S*,5*S*)-2,5-diethylphospholano)-benzol(cyclooctadien)-rhodium(I)-trifluoromethansulfonat in 100 ml Ethanol und 20 ml Dioxan.

Ausbeute: 1.96 g (99% d.Th.)

ee = 97.6% (Chiralcel OD (Daicel); Elutionsmittel: i-Hexan und Ethanol (5/1 vol/vol) unter Zusatz von 0.2 Vol% Diethylamin)

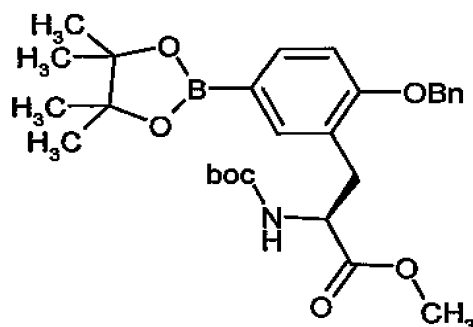
- 10 LC-MS (Methode 17): R_t = 3.05 min.

MS (DCI(NH₃)): m/z = 481 ($M+NH_4$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.32 (s, 9H), 2.72 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.28-7.58 (m, 6H).

Beispiel 56A

- 15 Methyl-2-(benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-*L*-phenylalaninat



Zu einer Lösung von 0.36 g (0.77 mmol) der Verbindung aus Beispiel 55A in 5 ml DMF werden 0.23 g (2.31 mmol) Kaliumacetat und 4 mg (0.08 mmol) Kaliumhydroxid gegeben. Die Mischung wird deoxygeniert, indem durch die kräftig gerührte Lösung 15 min lang Argon durchgeleitet wird. Dann werden 0.25 g (1.0 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan und 0.023 g (0.03 mmol, 0.04 Äquivalente) Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid zugegeben. Unter leichtem Argonstrom wird auf 60°C erhitzt und bei dieser Temperatur 1.5 h gerührt. Anschließend wird 30 min bei 80°C gerührt und dann auf RT abgekühlt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, das Rohprodukt mit Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (RP-HPLC, Acetonitril, Wasser).

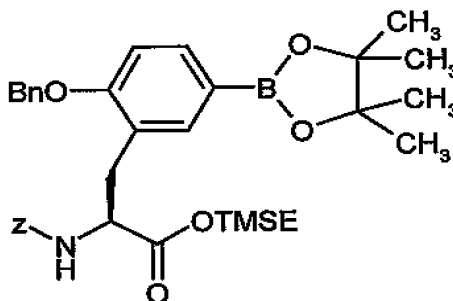
Ausbeute: 0.219 g (56% d.Th.)

MS (EI): $m/z = 512$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.27$ (m, 12H), 1.29 (s, 9H), 2.75 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 5.19 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.28-7.58 (m, 6H).

Beispiel 57A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-2-(benzyloxy)-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-*L*-phenylalaninat



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 8A aus 2.0 g (3.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A, 0.924 g (3.64 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 0.932 g (9.50 mmol) Kaliumacetat und 0.116 g (0.160 mmol, 0.05 Äquivalenten) Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid in 30 ml Dimethylsulfoxid.

Ausbeute: 1.12 g (56% d. Th.)

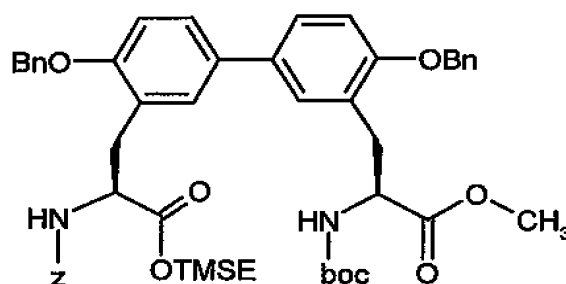
LC-MS (Methode 13): $R_t = 4.50$ min

MS (EI): $m/z = 632$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.92$ (dd, 2H), 1.31 (s, 12H), 2.95-3.95 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.55 (t, 1H), 4.99 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.53 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.15-7.47 (m, 10 H), 7.58 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H).

5 Beispiel 58A

2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2*S*)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-(4,4'-bis(benzyloxy)-3'-{[(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-methoxy-3-oxopropyl]biphenyl-3-yl)propanoat



Methode A:

- 10 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 12A aus 0.46 g (0.79 mmol) der Verbindung aus Beispiel 53A, 0.41 g (0.79 mmol) der Verbindung aus Beispiel 56A, 0.52 g (1.58 mmol) Cäsiumcarbonat und 0.023 g (0.032 mmol, 0.04 Äquivalenten) Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid in 12 ml DMF.

Ausbeute: 0.34 g (48% d. Th.)

15 Methode B:

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 53A aus 0.59 g (0.67 mmol) der Verbindung aus Beispiel 69A und 10 mg (+)-1,2-Bis((2*S*,5*S*)-2,5-diethylphospholano)-benzol(cyclooctadien)-rhodium(I)trifluoromethansulfonat in 100 ml Ethanol und 30 ml Dioxan.

Ausbeute: 0.60 g (99% d.Th.)

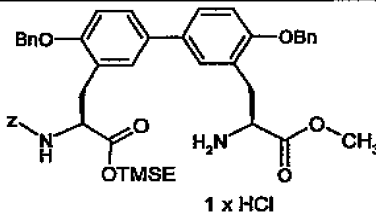
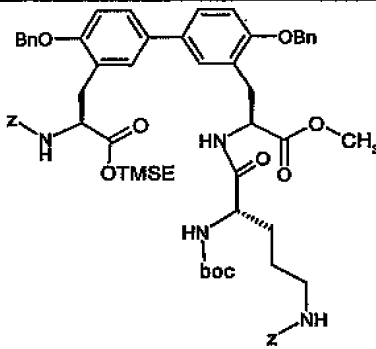
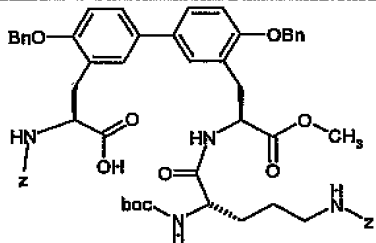
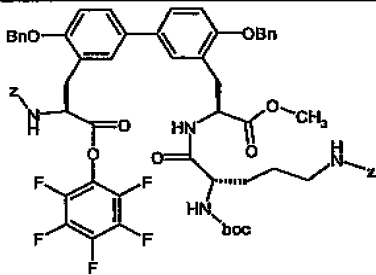
- 20 ee = 99.5% (chirale stationäre Kieselgelphase, basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-L-menthylamid); Elutionsmittel: i-Hexan und Ethylacetat (2/1 vol/vol))

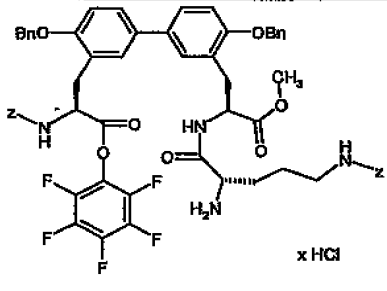
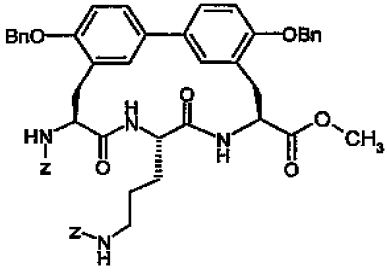
HPLC (Methode 16): $R_t = 6.54$ min

MS (EI): $m/z = 890$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.00 (s, 9H), 0.83 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 2.86 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.98 (m, 2H), 5.22 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.33 - 7.59 (m, 20 H), 7.78 (d, 1H).

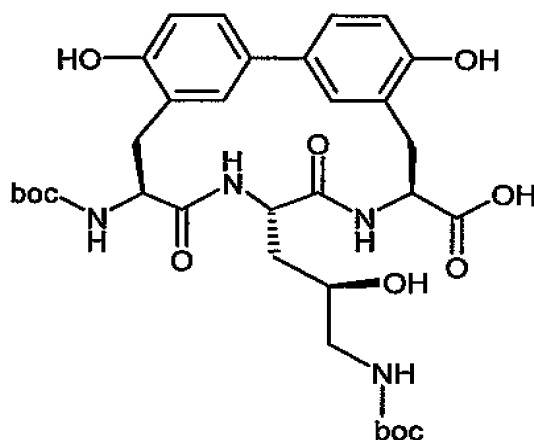
Analog zu oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten
5 Beispiele 59A bis 64A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
59A	 <p>1 x HCl</p>	15A	LC-MS (Methode 12): R_t = 2.50 min. MS (EI): m/z = 789 $(\text{M-HCl}+\text{H})^+$
60A		16A	LC-MS (Methode 13): R_t = 3.51 min. MS (EI): m/z = 1137 $(\text{M}+\text{H})^+$
61A		17A	LC-MS (Methode 13): R_t = 3.20 min. MS (EI): m/z = 1037 $(\text{M}+\text{H})^+$
62A		18A	LC-MS (Methode 19): R_t = 3.43 min. MS (EI): m/z = 1203 $(\text{M}+\text{H})^+$

Beispiel-Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
63A		26A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.83$ min. MS (EI): $m/z = 1103$ $(M-HCl+H)^+$
64A		39A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.10$ min. MS (EI): $m/z = 919$ $(M+H)^+$

Beispiel 65A

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-[(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-
 5 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



50 mg (0.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A werden in einem Gemisch von 8 ml Methanol/Wasser (9:1) vorgelegt. Dazu gibt man 1 ml 1N Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend 80 mg (0.37 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 2 ml Methanol/Wasser (9:1). Es wird

über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird zur Aufarbeitung mit 60 ml Ethylacetat und 30 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird einmal mit 0.1 normaler Salzsäure gewaschen, getrocknet und im Vakuum einrotiert.

Ausbeute: 49 mg (79% d. Th.).

5 LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.56$ min.

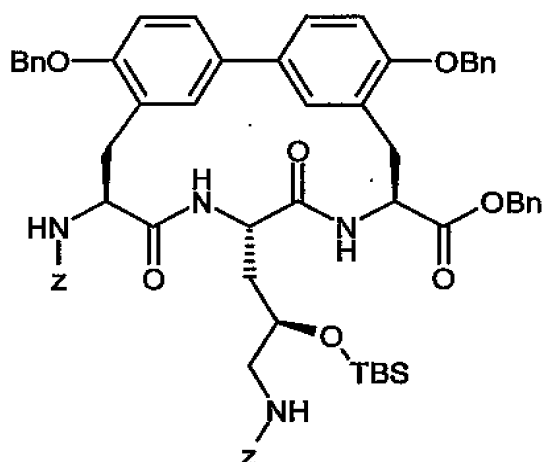
MS (EI): $m/z = 673$ ($M+H$)⁺.

LC-HR-FT-ICR-MS: ber. für $C_{33}H_{44}N_4O_{11}$ ($M+H$)⁺ 673.3079

gef. 673.3082.

Beispiel 66A

10 Benzyl-(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-((2*R*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]propyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat



200 mg (0.20 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A werden in 50 ml absolutem DMF gelöst
 15 und bei 0°C mit 210 mg (0.79 mmol) Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyldimethylsilylester, 0.11 ml (0.79 mmol) Triethylamin und 20 mg (0.20 mmol) DMAP versetzt. Es wird 2 d bei RT gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Dichlormethan wäscht man die Lösung vorsichtig mit 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 10 ml Wasser. Die organische Phase wird zur Trockne eingengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

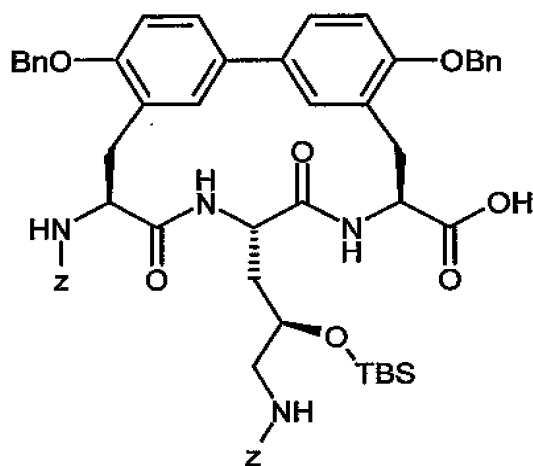
20 Ausbeute: 215 mg (96% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.43$ min.

MS (EI): $m/z = 1125$ ($M+H$)⁺

Beispiel 67A

(8*S*,11*S*,14*S*)-5,17-Bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-((2*R*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]propyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatri-
5 cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



210 mg (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 66A werden in 2 ml THF gelöst und mit je 1 ml
Wasser und Methanol versetzt. Nach Zugabe von 13 mg (0.56 mmol) Lithiumhydroxid wird 12 h
10 bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 30 ml Wasser verdünnt und durch
Zugabe von 1N Salzsäure auf pH = 3 gestellt. Der Niederschlag wird abfiltriert und im Hochva-
kuum getrocknet.

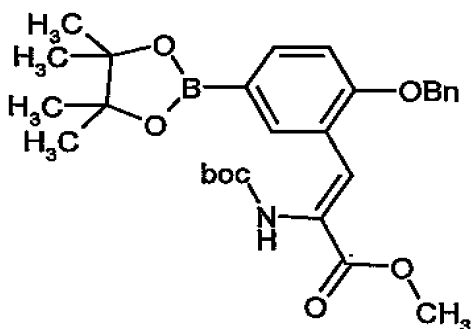
Ausbeute: 192 mg (99% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.24$ min.

15 MS (EI): $m/z = 1135$ ($M+H$)⁺

Beispiel 68A

Methyl-(2*Z*)-3-[2-(benzyloxy)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-2-[(*tert*-
butoxycarbonyl)amino]acrylat



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 8A aus 1.0 g (2.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 54A, 0.63 g (2.5 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 0.64 g (6.50 mmol) Kaliumacetat und 0.063 g (0.087 mmol, 0.04 Äquivalenten) Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid in 14 ml Dimethylsulfoxid.

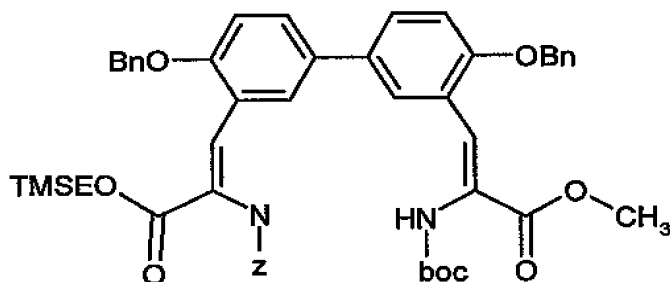
Ausbeute: 0.832 g (76% d.Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.96$ min.

MS (EI): $m/z = 510$ ($M+H$)⁺

Beispiel 69A

10 2-(Trimethylsilyl)ethyl-(2Z)-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-3-(4,4'-bis(benzyl-oxy)-3'-{(1Z)-2-[[[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-biphenyl-3-yl)acrylat



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 12A aus 0.42 g (0.82 mmol) der Verbindung aus Beispiel 68A, 0.48 g (0.82 mmol) der Verbindung aus Beispiel 49A, 0.54 g (1.65 mmol) Cäsiumcarbonat und 0.024 g (0.033 mmol, 0.04 Äquivalenten) Bis-(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid in 12 ml DMF.

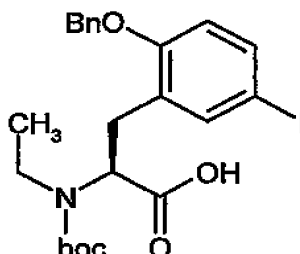
Ausbeute: 0.47 g (64% d. Th.)

HPLC (Methode 16): $R_t = 6.57$ min

MS (EI): $m/z = 886 (M+H)^+$

Beispiel 70A

2-(Benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-iod-*N*-ethyl-*L*-phenylalanin



- 5 Unter Argonatmosphäre werden 1.0 g (2.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel (-)-6A in 40 ml THF gelöst, mit 241 mg (6.03 mmol) Natriumhydrid (60%ig Dispersion in Mineralöl), 1.0 g (6.03 mmol) Kaliumiodid und 1.29 ml (2509 mg; 16.1 mmol) Ethyliodid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Ansatz wird im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird in Essigsäureethylester aufgenommen, die organische Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch mittels RP-HPLC (Laufmittel Acetonitril/Wasser Gradient) gereinigt.
- 10

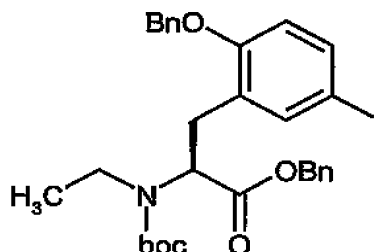
Ausbeute: 470 mg (44% d. Th.).

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.79$ min.

MS (EI): $m/z = 526 (M+H)^+$

15 **Beispiel 71A**

Benzyl-2-(benzyloxy)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-iod-*N*-ethyl-*L*-phenylalaninat



- Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7A aus 420 mg (0.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 70A, 9.77 mg (0.08 mmol) DMAP, 173 mg (1.6 mmol) Benzylalkohol und 184 mg (0.96 mmol) EDC in 8 ml Acetonitril.
- 20

Ausbeute: 375 mg (76% d. Th.)

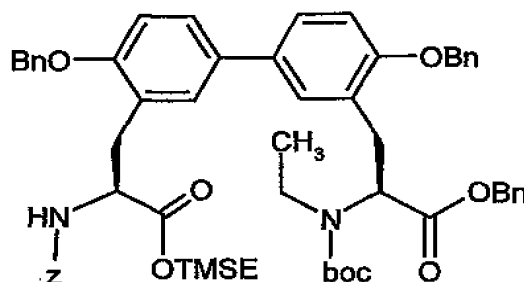
LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.26$ min.

MS (EI): $m/z = 616$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.80$ (m, 3H), 1.4 (m, 9H) 2.75 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.15 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.25-7.5 (m, 12H).

Beispiel 72A

2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxy-carbonyl-(2-tert-butoxycarbonyl-2-ethyl)amino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 12A aus 343 mg (0.54 mmol) der Verbindung aus Beispiel 57A, 334 mg (0.54 mmol) der Verbindung aus Beispiel 71A, 354 mg (1.09 mmol) Cäsiumcarbonat und 40 mg (0.05 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid in 8 ml DMF unter Argonatmosphäre.

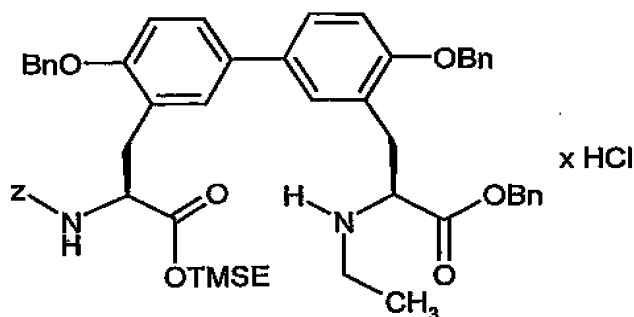
Ausbeute: 216 mg (40% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.54$ min.

MS (EI): $m/z = 893$ ($M-boc+H$)⁺

Beispiel 73A

2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxy-carbonyl-2-ethylamino-ethyl-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester Hydrochlorid



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 15A aus 210 mg (0.211 mmol) der Verbindung aus Beispiel 72A und 15 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung in 4 ml Dioxan.

Ausbeute: quantitativ

5 LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.01$ min.

MS (EI): $m/z = 893$ ($M-HCl+H$)⁺

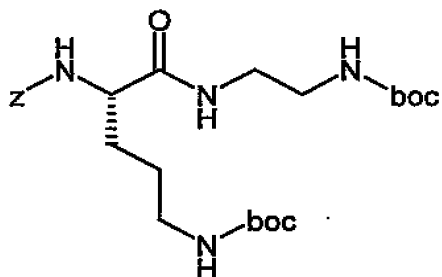
Analog zu oben aufgeführten Vorschriften werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 74A bis 78A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
74A		16A mit <i>N</i> ⁶ -[(Ben- zyloxy)- carbonyl]- <i>N</i> ² - (<i>tert</i> -butoxy- carbonyl)- <i>L</i> - ornithin	LC-MS (Methode 17): $R_t = 3.63$ min. MS (EI): $m/z = 1241$ ($M+H$) ⁺
75A		17A	LC-MS (Methode 17): $R_t = 3.38$ min. MS (EI): $m/z = 1149$ ($M+H$) ⁺

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt analog	Analytische Daten
76A		18A	LC-MS (Methode 17): $R_t = 3.58$ min. MS (EI): $m/z = 1315$ ($M+H$) ⁺
77A		26A	
78A		39A	LC-MS (Methode 17): $R_t = 3.39$ min. MS (EI): $m/z = 931$ ($M+H$) ⁺

Beispiel 79A

Benzyl-((1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino]-carbonyl]butyl)carbammat



- Unter Argon werden 300 mg (0.82 mmol) N^2 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^5 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 171 mg (1.06 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbammat in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 204 mg (1.06 mmol) EDC und 33 mg (0.25 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT geführt. Die Lösung wird im
- 5 Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

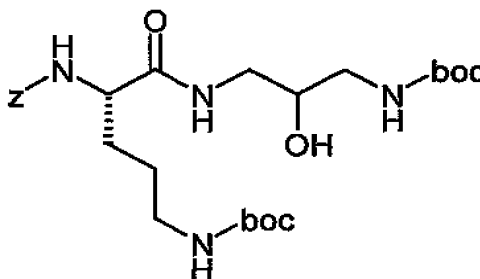
Ausbeute: 392 mg (94% d. Th.)

- 10 LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.36$ min.

MS (EI): $m/z = 509$ ($M+H$)⁺

Beispiel 80A

Benzyl-{{(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl)amino)carbonyl]butyl}carbammat



15

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 79A aus 300 mg (0.82 mmol) N^2 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^5 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 202 mg (1.06 mmol) *tert*-Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)carbammat in 6 ml Dimethylformamid unter Zusatz von 204 mg (1.06 mmol) EDC und 33 mg (0.25 mmol) HOBt.

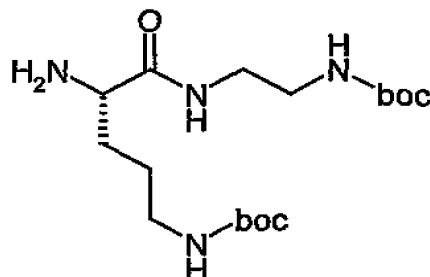
- 20 Ausbeute: 412 mg (93% d. Th.)

LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.23$ min.

MS (EI): $m/z = 539$ ($M+H$)⁺

Beispiel 81A

*N*⁵-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)-*L*-ornithinamid



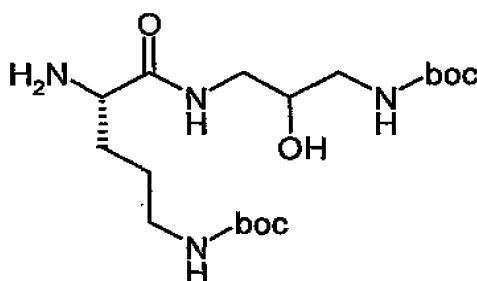
- 5 Eine Lösung von 390 mg (0.77 mmol) Benzyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino]carbonyl]butyl]carbammat (Beispiel 79A) in 50 ml Ethanol wird nach Zugabe von 40 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 4 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 263 mg (91% d. Th.)

- 10 MS (ESI): $m/z = 375$ ($M+H$)⁺; 397 ($M+Na$)⁺.

Beispiel 82A

*N*⁵-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-(3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl)-*L*-ornithinamid



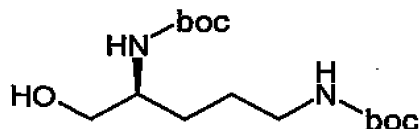
- 15 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 81A aus 412 mg (0.76 mmol) Benzyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl)amino]-carbonyl]-butyl]carbammat (Beispiel 80A) in 50 ml Ethanol unter Zusatz von 41 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 306 mg (99% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 405$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 83A

tert-Butyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)butyl]carbamate



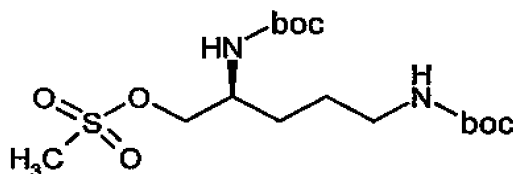
- Eine Lösung von 300 mg (0.90 mmol) *N*²,*N*⁵-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin in 10 ml
 5 Tetrahydrofuran wird bei -10°C mit 91 mg (0.90 mmol) 4-Methylmorpholin und 98 mg
 (0.90 mmol) Chlorameisensäureethylester versetzt und 30 min gerührt. Bei dieser Temperatur
 werden 1.81 ml (1.81 mmol) einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran
 langsam zugetropft. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Unter
 Eiskühlung gibt man vorsichtig 0.1 ml Wasser und 0.15 ml 4.5%ige Natriumhydroxid-Lösung
 10 hinzu und rührt weitere 3 h bei RT. Der Ansatz wird filtriert und das Filtrat wird im Vakuum
 eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester gelöst, mit Wasser gewaschen, über
 Magnesiumsulfat getrocknet und erneut im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das Produkt wird
 ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 239 mg (83% d. Th.)

- 15 MS (ESI): $m/z = 319 (M+H)^+$; $341 (M+Na)^+$.

Beispiel 84A

(2*S*)-2,5-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl-methansulfonat



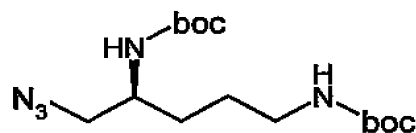
- Eine Lösung von 240 mg (0.75 mmol) *tert*-Butyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-
 20 (hydroxymethyl)butyl]carbamate (Beispiel 83A) in 20 ml Dichlormethan wird mit 103 mg
 (0.90 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 0.21 ml (1.5 mmol) Triethylamin versetzt und für 16 h
 bei RT gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit 0.1N Salzsäure gewaschen.
 Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne
 eingeeengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

- 25 Ausbeute: 218 mg (73% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 419$ ($M+Na$)⁺.

Beispiel 85A

tert-Butyl-{(4*S*)-5-azido-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate



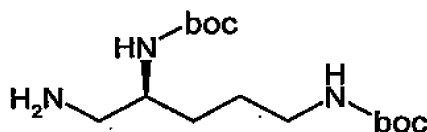
- 5 Eine Lösung von 218 mg (0.55 mmol) (2*S*)-2,5-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentylmethansulfonat (Beispiel 84A) in 15 ml Dimethylformamid wird mit 36 mg (0.55 mmol) Natriumazid versetzt und 12 h bei 70°C geführt. Ein Großteil des Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester verdünnt. Es wird mehrmals mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und
- 10 im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 188 mg (99% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 344$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 86A

tert-Butyl-{(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate



15

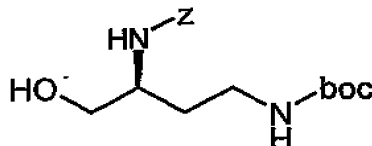
- Eine Lösung von 188 mg (0.55 mmol) *tert*-Butyl-{(4*S*)-5-azido-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate (Beispiel 85A) in Ethanol wird nach Zugabe von 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 12 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt wird
- 20 ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 102 mg (59% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 318$ ($M+H$)⁺; 340 ($M+Na$)⁺.

Beispiel 87A

Benzyl-[(1*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)propyl]carbamate



- Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 83A aus 300 mg (0.85 mmol) (2*S*)-2-[[*(Benzyloxy)*-
 5 carbonyl]amino]-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butansäure in 10 ml Tetrahydrofuran mit 86 mg
 (0.85 mmol) 4-Methylmorpholin, 92 mg (0.85 mmol) Chlorameisensäureethylester und 1.7 ml
 (1.70 mmol) einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Das Produkt wird
 ohne weitere Reinigung umgesetzt.

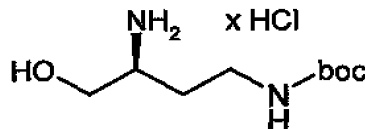
Ausbeute: 229 mg (80% d. Th.)

- 10 LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.83$ min.

MS (EI): $m/z = 339$ ($M+H$)⁺; 239 ($M-C_5H_8O_2+H$)⁺.

Beispiel 88A

tert-Butyl-[(3*S*)-3-amino-4-hydroxybutyl]carbamate Hydrochlorid



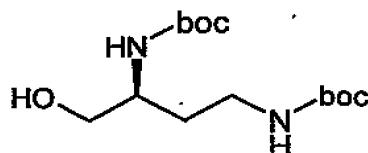
- 15 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 81A aus 229 mg (0.68 mmol) Benzyl-[(1*S*)-3-[(*tert*-
 butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)propyl]carbamate (Beispiel 87A) in 50 ml Ethanol unter
 Zusatz von 23 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig). Das Rohprodukt wird in 1 ml 1N Salzsäure
 gerührt und im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 183 mg (90% d. Th.)

- 20 MS (ESI): $m/z = 205$ ($M-HCl+H$)⁺.

Beispiel 89A

tert-Butyl-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutyl}carbamate



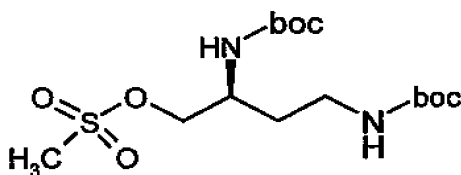
- Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 83A aus 300 mg (0.60 mmol) (2*S*)-2,4-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butansäure - *N*-Cyclohexylcyclohexanamin (1:1) in 10 ml Tetrahydrofuran mit 61 mg (0.60 mmol) 4-Methylmorpholin, 65 mg (0.60 mmol) Chlorameisensäureethylester und 1.2 ml (1.20 mmol) einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 174 mg (95% d. Th.)

- 10 MS (ESI): $m/z = 305 (M+H)^+$.

Beispiel 90A

(2*S*)-2,4-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl-methansulfonat



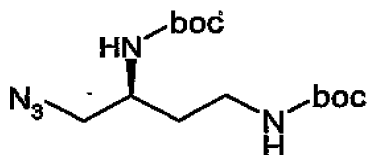
- Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 84A aus 250 mg (0.81 mmol) *tert*-Butyl-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutyl}carbamate (Beispiel 89A) in 20 ml Dichlormethan mit 110 mg (0.97 mmol) Methansulfonsäurechlorid und 0.23 ml (1.6 mmol) Triethylamin. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 200 mg (64% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 383 (M+H)^+$; $400 (M+Na)^+$.

Beispiel 91A

tert-Butyl-{(3*S*)-4-azido-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl}carbamate

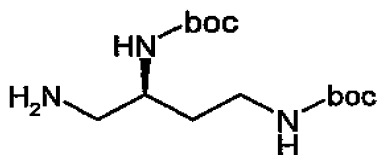


Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 85A aus 200 mg (0.52 mmol) (2*S*)-2,4-Bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl-methansulfonat (Beispiel 90A) in 15 ml Dimethylformamid mit 34 mg (0.52 mmol) Natriumazid. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 171 mg (99% d. Th.)

Beispiel 92A

tert-Butyl-{(3*S*)-4-amino-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl}carbamate



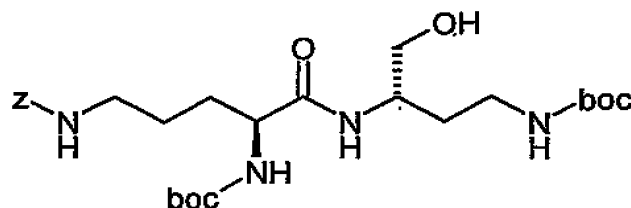
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 86A aus 171 mg (0.52 mmol) *tert*-Butyl-{(3*S*)-4-azido-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl}carbamate (Beispiel 91A) in 10 ml Ethanol unter Zusatz von 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 117 mg (75% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 304$ ($M+H$)⁺; 326 ($M+Na$)⁺.

Beispiel 93A

Benzyl-{(4*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-[(1*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)propyl]amino}-5-oxopentyl}carbamate



- Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 79A aus 140 mg (0.38 mmol) *N*⁵-[(Benzyl-
oxy)carbonyl]-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 120 mg (0.50 mmol) *tert*-Butyl-[(3*S*)-3-
amino-4-hydroxybutyl]carbamat Hydrochlorid (Beispiel 88A) in 6 ml Dimethylformamid unter
5 Zusatz von 96 mg (0.50 mmol) EDC, 16 mg (0.12 mmol) HOBt und 0.17 ml (1.00 mmol)
Diisopropylethylamin. Das Produkt wird mittels präparativer RP-HPLC gereinigt (Laufmittel
Wasser / Acetonitril Gradient: 90:10 → 10:90).

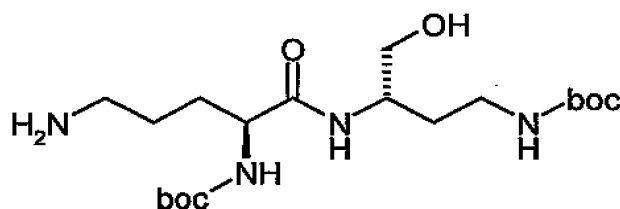
Ausbeute: 50 mg (23% d. Th.)

LC-MS (Methode 19): *R*_t = 2.24min.

- 10 MS (EI): *m/z* = 553 (*M*+*H*)⁺

Beispiel 94A

*N*²-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-[(1*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)propyl]-*L*-
ornithinamid



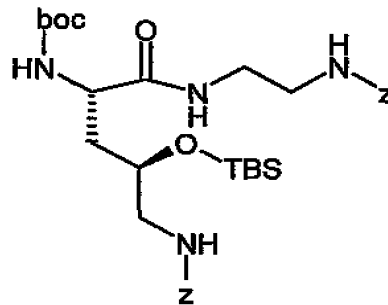
- 15 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 81A aus 50 mg (0.09 mmol) Benzyl-((4*S*)-4-[(*tert*-
butoxycarbonyl)amino]-5-[[[(1*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)propyl]-
amino]-5-oxopentyl]carbamate (Beispiel 93A) in 50 ml Ethanol unter Zusatz von 5 mg Palladium
auf Aktivkohle (10%ig). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 37 mg (98% d. Th.)

- 20 MS (ESI): *m/z* = 419 (*M*+*H*)⁺

Beispiel 95A

Benzyl-{2-[[[(2*S*,4*R*)-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}pentanoyl]amino]ethyl]carbamate



- 5 85 mg (0.17 mmol) 5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-dimethylsilanyloxy)-pentansäure (Beispiel 14A), 67.1 mg (0.29 mmol) Benzyl-(2-aminoethyl)-carbamate Hydrochlorid und 0.05 ml (0.29 mmol) Diisopropylethylamin werden in 3 ml DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. Man versetzt mit 55.8 mg (0.29 mmol) EDC und 7.6 mg (0.06 mmol) HOBT, läßt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt über Nacht nach. Anschließend engt man im
- 10 Vakuum ein und reinigt per Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1)

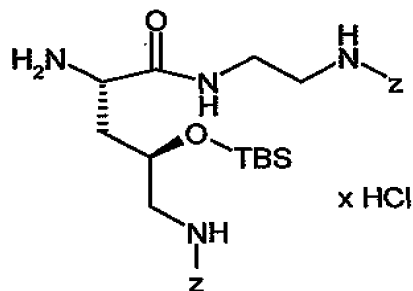
Ausbeute: 73 mg (59% d. Th.).

LC-MS (Methode 12): $R_t = 3.04$ min.

MS (EI): $m/z = 673$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 96A

- 15 Benzyl-{2-[[[(2*S*,4*R*)-2-amino-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-pentanoyl]amino]ethyl]carbamate Hydrochlorid



53 mg (0.08 mmol) der Verbindung aus Beispiel 95A werden auf 0°C gekühlt und mit 1 ml 4N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Nach 1 h engt man im Vakuum ein und erhält die Titelverbindung.

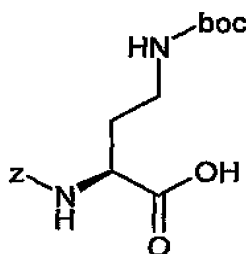
Ausbeute: 41 mg (90% d. Th.).

5 LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.60$ min.

MS (EI): $m/z = 459$ ($M-HCl+H$)⁺.

Beispiel 97A

(2*S*)-2-[[*(Benzyloxy)*carbonyl]amino]-4-[[*(tert-butoxycarbonyl)*amino]butansäure



- 10 500 mg (1.98 mmol) (2*S*)-4-Amino-2-[[*(benzyloxy)*carbonyl]amino]butansäure werden in 5 ml Wasser und 5 ml 1N Natronlauge gelöst. 649 mg (2.97 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 2 ml Methanol wird zugegeben. Man erhitzt im Wasserbad kurz auf 30°C und rührt über Nacht bei Raumtemperatur nach. Nach Einengen im Vakuum reinigt man per Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/konzentrierte Ammoniak-Lösung 85:15:3) und erhält so die
- 15 Titelverbindung.

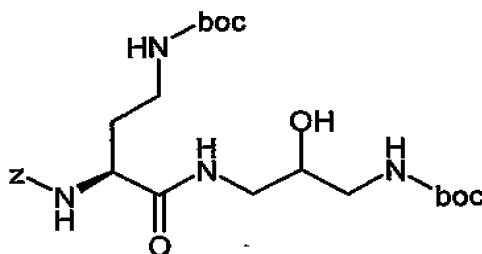
Ausbeute: 740 mg (99% d. Th.).

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.08$ min.

MS (EI): $m/z = 353$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 98A

- 20 Benzyl-[(1*S*)-3-[[*(tert-butoxycarbonyl)*amino]-1-[[3-[[*(tert-butoxycarbonyl)*amino]-2-hydroxypropyl]amino)carbonyl]propyl]carbamate



44 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Beispiel 97A und 40 mg (0.21 mmol) *tert*-Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)carbammat werden in 1 ml DMF gelöst, auf 0°C gekühlt und nacheinander mit 40.3 mg (0.21 mmol) EDC und 5.51 mg (0.04 mmol) HOBT versetzt. Man läßt auf Raumtemperatur
 5 erwärmen und rührt über Nacht nach. Nach Einengen im Vakuum reinigt man per Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 20:1) und erhält so die Titelverbindung.

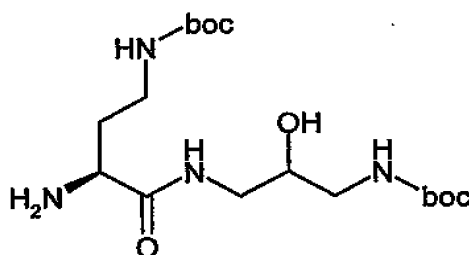
Ausbeute: 38 mg (59% d. Th.).

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.25$ min.

MS (EI): $m/z = 525$ ($M+H$)⁺.

10 Beispiel 99A

tert-Butyl-[3-({(2*S*)-2-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoyl}amino)-2-hydroxypropyl]-carbammat



38 mg (0.12 mmol) der Verbindung aus Beispiel 98A werden in 10 ml Methanol gelöst und mit 10
 15 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt. Man hydriert für 2 h unter Normaldruck, filtriert über Kieselgur und engt die Mutterlauge im Vakuum ein.

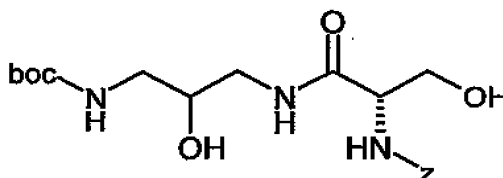
Ausbeute: 26 mg (75% d. Th.).

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.10$ min.

MS (EI): $m/z = 391$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 100A

Benzyl-[(1*S*)-2-({3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}amino)-1-(hydroxymethyl)-2-oxoethyl]carbamate



- 5 Zu einer Lösung von 207.5 mg (0.867 mmol) *N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-*L*-serin in 10 ml wasserfreiem DMF werden 362.8 mg (0.954 mmol) HATU und 123.3 mg (0.954 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT werden 165 mg (0.867 mmol) *tert*-Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)carbamate hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan
- 10 aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

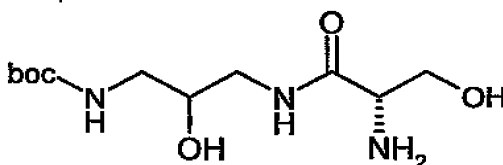
Ausbeute 175 mg (49% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.56$ min.

MS (EI): $m/z = 412$ ($M+H$)⁺.

15 **Beispiel 101A**

N-{3-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}-*L*-serinamid



- Es werden 131 mg (0.318 mmol) Benzyl-[(1*S*)-2-({3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}amino)-1-(hydroxymethyl)-2-oxoethyl]carbamate (Beispiel 100A) in 20 ml Ethanol gelöst.
- 20 Dazu gibt man 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

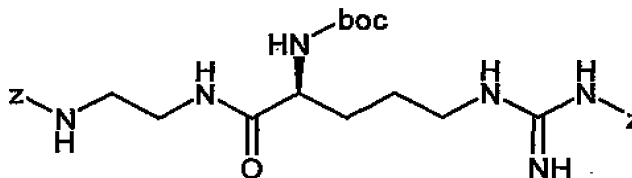
Ausbeute: 63 mg (71% d. Th.).

LC-MS (Methode 19): $R_t = 0.53$ min

MS (EI): $m/z = 278$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 102A

5 Benzyl-(2-{[N^5 -[{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}(imino)methyl]- N^2 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithyl]amino}ethyl)carbamat



10 Zu einer Lösung von 408.4 mg (1 mmol) N^5 -[{{[(Benzyloxy)carbonyl]amino}(imino)methyl]- N^2 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin in 15 ml wasserfreiem DMF werden 419.3 mg (1.1 mmol) HATU und 258.5 mg (2 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT werden 253.76 mg (1.1 mmol) Benzyl-(2-aminoethyl)carbamate Hydrochlorid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT geführt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

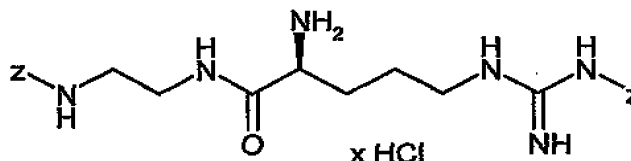
15 Ausbeute: 334 mg (41% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.94$

MS (EI): $m/z = 585$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 103A

20 Benzyl-[(6*S*)-6-amino-7,12-dioxo-14-phenyl-13-oxa-2,8,11-triazatetradecan-1-imidoyl]carbamate Hydrochlorid



Eine Mischung von 334 mg (0.417 mmol) Benzyl-(2-{[N^5 -[{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}(imino)methyl]- N^2 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithyl]amino}ethyl)carbamate (Beispiel 102A) und 17

ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung wird 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

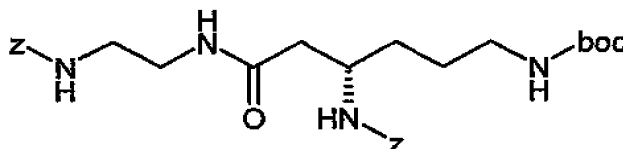
Ausbeute: quant.

5 LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.05$ min.

MS (EI): $m/z = 485$ (M-HCl+H)⁺.

Beispiel 104A

Benzyl-[2-((3S)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexanoyl]-amino)ethyl]carbamate



10

Zu einer Lösung von 500 mg (1.31 mmol) (3S)-3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexansäure in 25 ml wasserfreiem DMF werden 549.7 mg (1.446 mmol) HATU und 339.7 mg (2.629 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT werden 333.5 mg (1.446 mmol) Benzyl-(2-aminoethyl)carbamate Hydrochlorid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

15

Ausbeute 556.6 mg (44% d. Th.)

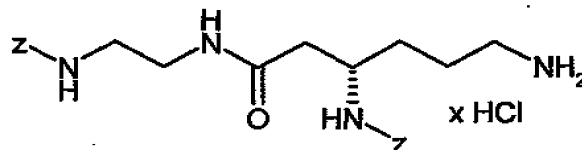
20 LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.41$ min.

MS (EI): $m/z = 557$ (M+H)⁺.

Beispiel 105A

Benzyl-((1S)-4-amino-1-{2-[2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]ethyl]amino]-2-oxoethyl}butyl)-carbamate Hydrochlorid

- 127 -



- 5 Zu einer Lösung von 320 mg (0.287 mmol) Benzyl-[2-({(3*S*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexanoyl}amino)ethyl]carbamate (Beispiel 104A) in 2 ml Dioxan werden bei 0°C 8 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 1 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

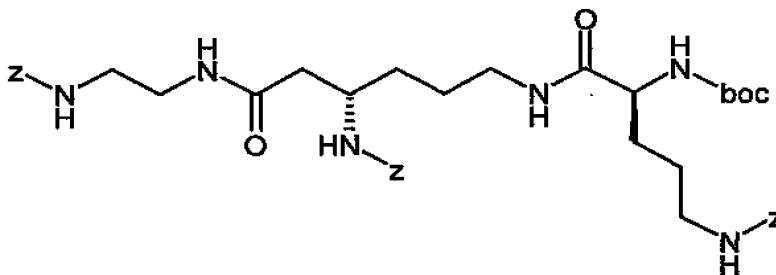
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.84$ min.

MS (EI): $m/z = 457$ ($M-HCl+H$)⁺.

10 Beispiel 106A

Benzyl-{2-[(3*S*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-6-{[*N*⁵-[(benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithyl]amino}hexanoyl)amino]ethyl}carbamate



- 15 Zu einer Lösung von 78.4 mg (0.214 mmol) *N*⁵-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin in 5 ml wasserfreiem DMF werden 89.5 mg (0.235 mmol) HATU und 55.3 mg (0.428 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT wird eine Lösung von 116 mg (0.235 mmol) Benzyl-[(1*S*)-4-amino-1-{2-[(2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-ethyl]amino]-2-oxoethyl}butyl]carbamate Hydrochlorid (Beispiel 105A) in 5 ml wasserfreiem DMF hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

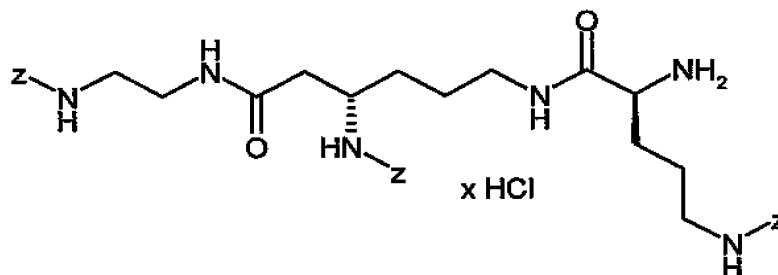
Ausbeute 48 mg (28% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.33$ min.

MS (EI): $m/z = 805$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 107A

5 Benzyl-((4*S*,10*S*)-4-amino-10-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-5,12,17-trioxo-19-phenyl-18-oxa-6,13,16-triazanonadec-1-yl]carbamate Hydrochlorid



10 Zu einer Lösung von 48 mg (0.060 mmol) Benzyl-{2-[[[(3*S*)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-6-[[[*N*⁵-[[[(benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithyl]amino]hexanoyl]amino]ethyl]-carbamate (Beispiel 106A) in 1 ml Dioxan werden bei RT 2.5 ml ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 4 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

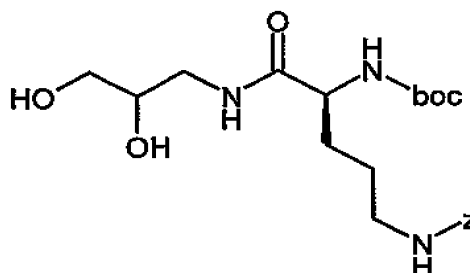
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.69$ min.

15 MS (EI): $m/z = 705$ ($M-HCl+H$)⁺.

Beispiel 108A

Benzyl-((4*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-5-oxopentyl)-carbamate



Zu einer Lösung von 366 mg (1 mmol) N^5 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^2 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin in 15 ml wasserfreiem DMF werden 658.5 mg (1.8 mmol) HATU und 129.2 mg (1 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT werden 182.2 mg (1 mmol) 3-Aminopropan-1,2-diol hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

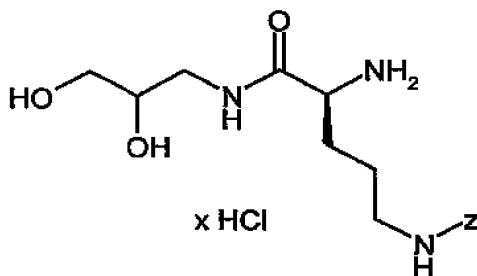
Ausbeute 135 mg (30% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.79$ min.

10 MS (EI): $m/z = 440$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 109A

Benzyl-((4*S*)-4-amino-5-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-5-oxopentyl}carbamat Hydrochlorid



Zu einer Lösung von 135 mg (0.31 mmol) Benzyl-((4*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-5-oxopentyl}carbamate (Beispiel 108A) in 0.5 ml Dioxan werden bei 0°C 4 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 1 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

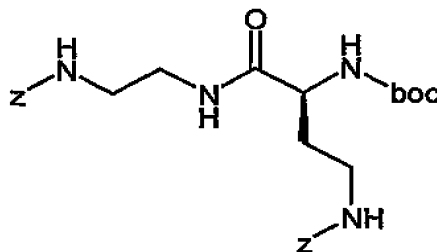
20 LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.01$ min.

MS (EI): $m/z = 340$ ($M-HCl+H$)⁺.

Beispiel 110A

Benzyl-[2-((2*S*)-4-[(benzyloxy)carbonyl]amino)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoyl)-amino)ethyl}carbamate

- 130 -



Zu einer Lösung von 410.8 mg (0.770 mmol) (2*S*)-4-{{[(Benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butansäure - *N*-Cyclohexylcyclohexanamin (1:1) in 25 ml wasserfreiem DMF werden 321.9 mg (0.847 mmol) HATU und 199.3 mg (1.534 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT werden 195.3 mg (0.847 mmol) Benzyl-(2-aminoethyl)carbamate Hydrochlorid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT geführt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

10 Ausbeute 270 mg (66% d. Th.)

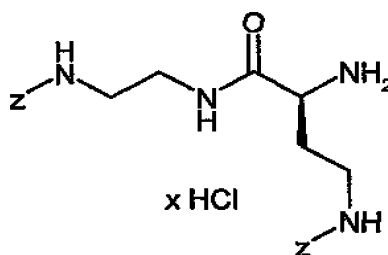
LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.19$ min.

MS (EI): $m/z = 529$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 111A

Benzyl-{2-[[[(2*S*)-2-amino-4-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}butanoyl]amino]ethyl]carbamate

15 Hydrochlorid



Eine Mischung von 270 mg (0.511 mmol) Benzyl-[2-((2*S*)-4-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoyl]amino)ethyl]carbamate (Beispiel 110A) und 9 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung wird 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

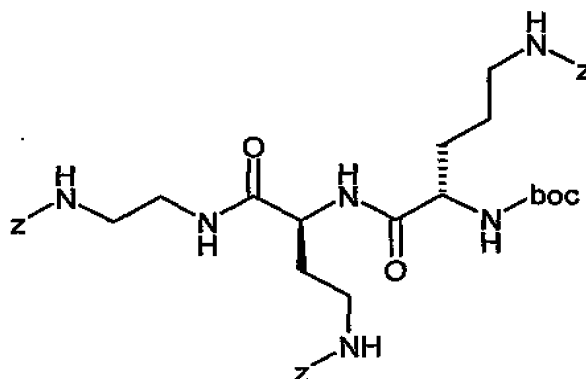
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.58$ min.

MS (EI): $m/z = 429$ ($M-HCl+H$)⁺.

Beispiel 112A

- 5 Benzyl- $\{2-[(2S)-4-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[[N^5-[(benzyloxy)carbonyl]-N^2-(tert-butoxycarbonyl)-L-ornithyl]amino]butanoyl]amino]ethyl\}$ carbamate



- Zu einer Lösung von 155.4 mg (0.770 mmol) $N^5-[(Benzyloxy)carbonyl]-N^2-(tert-butoxycarbonyl)-L$ -ornithin in 5 ml wasserfreiem DMF werden 217.0 mg (0.467 mmol) HATU und 109.7 mg (1.534 mmol) N,N -Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT wird eine Lösung von 195.3 mg (0.849 mmol) Benzyl- $\{2-[(2S)-2-amino-4-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-butanoyl]amino]ethyl\}$ carbamate Hydrochlorid (Beispiel 111A) in 5 ml wasserfreiem DMF hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

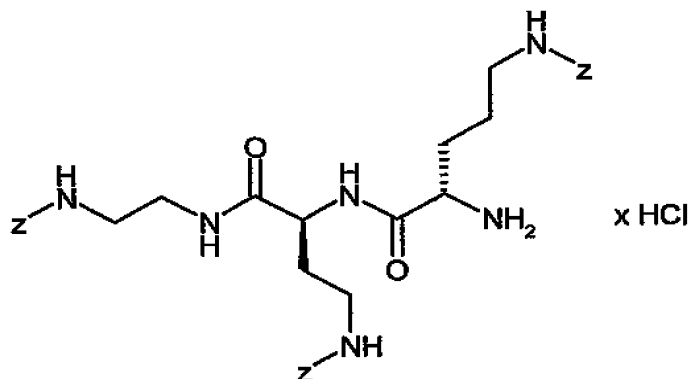
Ausbeute 71 mg (21% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.42$ min.

MS (EI): $m/z = 777$ ($M+H$)⁺

20 Beispiel 113A

Benzyl- $[(4S,7S)-4-amino-7-(2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]ethyl]-5,8,13-trioxo-15-phenyl-14-oxa-6,9,12-triazapentadec-1-yl]carbamate$ Hydrochlorid



- Zu einer Lösung von 71 mg (0.091 mmol) Benzyl-{2-[[[(2*S*)-4-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-
 {[*N*⁵-[(benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithyl]amino}butanoyl]amino]ethyl]-
 5 carbamat (Beispiel 112A) in 1.5 ml Dioxan werden bei RT 3.7 ml einer 4M Chlorwasserstoff-
 Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 4 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt,
 mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird
 ohne weitere Reinigung umgesetzt.

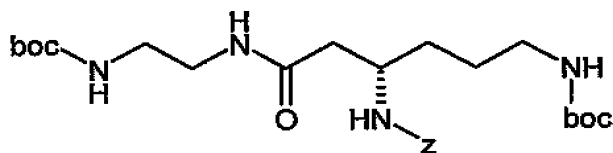
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.70$ min.

- 10 MS (EI): $m/z = 677$ ($M-HCl+H$)⁺

Beispiel 114A

Benzyl-{(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[2-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-
 2-oxoethyl]butyl}carbamate



- 15 Zu einer Lösung von 760.9 mg (2 mmol) (3*S*)-3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-6-[(*tert*-
 butoxycarbonyl)amino]hexansäure in 25 ml wasserfreiem DMF werden 836.5 mg (2.2 mmol)
 HATU und 517.0 mg (4 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei
 RT werden 352.5 mg (2.2 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbamate Hydrochlorid hinzugegeben.
 Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und
 20 der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser

gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

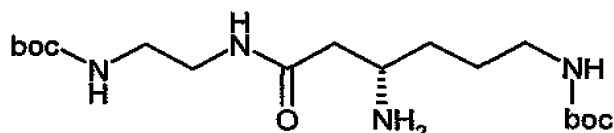
Ausbeute 400 mg (38% d. Th.)

LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.33$ min.

5 MS (EI): $m/z = 523$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 115A

tert-Butyl-[(4*S*)-4-amino-6-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-6-oxohexyl]carbamate



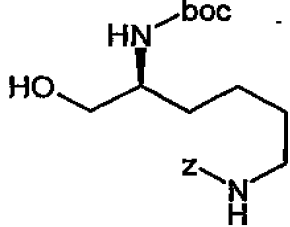
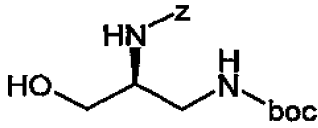
Es werden 400 mg (0.765 mmol) Benzyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[2-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-2-oxoethyl]butyl]carbamate (Beispiel 114A) in 50 ml Ethanol gelöst. Dazu gibt man 80 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

15 LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.42$ min

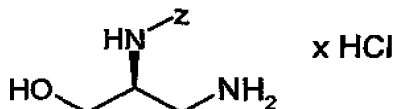
MS (EI): $m/z = 389$ ($M+H$)⁺.

Analog zu der oben aufgeführten Vorschrift von Beispiel 83A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 116A und 117A aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
116A		<i>N</i> ⁶ -[(Benzyloxy)-carbonyl]- <i>N</i> ² -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>L</i> -lysine	LC-MS (Methode 12): <i>R</i> _t = 1.94 min. MS (EI): <i>m/z</i> = 367 (M+H) ⁺
117A		<i>N</i> -[(Benzyloxy)-carbonyl]-3-[(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-amino]- <i>L</i> -alanine	LC-MS (Methode 19): <i>R</i> _t = 1.98 min. MS (EI): <i>m/z</i> = 325 (M+H) ⁺

Beispiel 118A

Benzyl-[(1*S*)-2-amino-1-(hydroxymethyl)ethyl]carbamate Hydrochlorid



5

Eine Mischung von 269 mg (0.83 mmol) Benzyl-*tert*-butyl[(2*S*)-3-hydroxypropan-1,2-diyl]biscarbamat (Beispiel 117A) und 5 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung wird 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

10 Ausbeute: 212 mg (98% d. Th.)

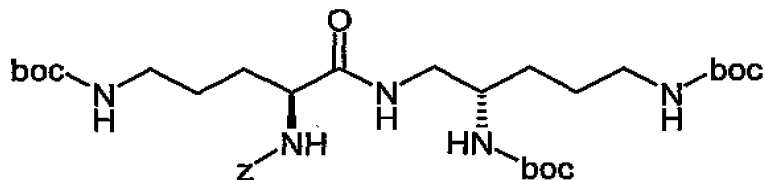
LC-MS (Methode 12): *R*_t = 0.55 min.

MS (EI): *m/z* = 225 (M-HCl+H)⁺.

Beispiel 119A

Benzyl-[(1*S*)-1-[(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]amino)carbonyl]-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl]carbamate

15



- Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 79A aus 120 mg (0.33 mmol) *N*⁶-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*²-[(benzyloxy)carbonyl]-*L*-ornithin und 136 mg (0.43 mmol) *tert*-Butyl-[(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbamate (Beispiel 86A) in 6 ml Dimethylformamid unter Zusatz von 82 mg (0.43 mmol) EDC und 13 mg (0.1 mmol) HOBt. Das Produkt wird mittels präparativer RP-HPLC gereinigt (Laufmittel Wasser / Acetonitril Gradient: 90:10 → 5:95).

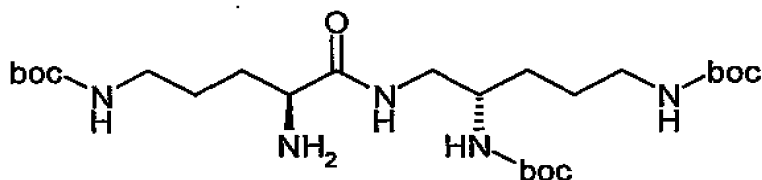
Ausbeute: 132 mg (61% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): *R*_f = 2.68 min.

MS (EI): *m/z* = 666 (*M*+*H*)⁺

10 Beispiel 120A

tert-Butyl-[(4*S*)-4-amino-5-[(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]amino)-5-oxopentyl]carbamate



- Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 81A aus 132 mg (0.20 mmol) Benzyl-[(1*S*)-1-[(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]amino]carbonyl-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl]carbamate (Beispiel 119A) in 50 ml Ethanol unter Zusatz von 13 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig). Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

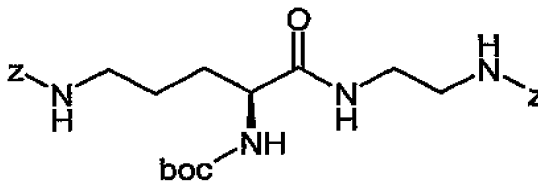
Ausbeute: quant.

MS (ESI): *m/z* = 532 (*M*+*H*)⁺

20 Beispiel 121A

Benzyl-[2-[(2*S*)-5-[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentanoyl]-amino]ethyl]carbamate

- 136 -



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 79A aus 300 mg (0.82 mmol) *N*⁶-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 246 mg (1.06 mmol) Benzyl-(2-aminoethyl)carbamate Hydrochlorid in 6 ml Dimethylformamid unter Zusatz von 204 mg (1.06 mmol) EDC, 33 mg (0.25 mmol) HOBt und 148 mg (1.15 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin.

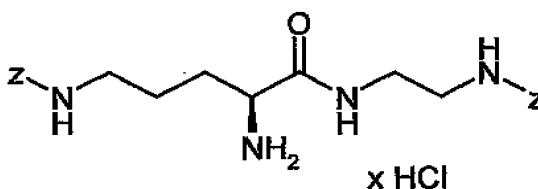
Ausbeute: 397 mg (89% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.20$ min.

MS (EI): $m/z = 543$ ($M+H$)⁺

Beispiel 122A

- 10 Benzyl-[(4*S*)-4-amino-5-[(2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]ethyl]amino]-5-oxopentyl]carbamate Hydrochlorid



- 15 Eine Mischung von 400 mg (0.73 mmol) Benzyl-[2-[(2*S*)-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentanoyl]amino)ethyl]carbamate (Beispiel 121A) und 1 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung wird 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

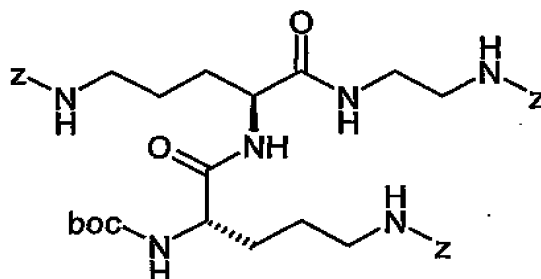
Ausbeute: quant

LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.61$ min.

- 20 MS (EI): $m/z = 443$ ($M-HCl+H$)⁺.

Beispiel 123A

N^5 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^2 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithyl- N^5 -[(benzyloxy)carbonyl]-*N*-(2-
 {[(benzyloxy)carbonyl]amino}ethyl)-*L*-ornithinamid



- 5 Zu einer Lösung von 320 mg (0.88 mmol) N^5 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^2 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-
 ornithin und 350 mg (0.73 mmol) Benzyl-{(4*S*)-4-amino-5-[(2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-
 ethyl)amino]-5-oxopentyl}carbammat (Beispiel 122A) in 5 ml wasserfreiem DMF werden bei 0°C
 350 mg (0.92 mmol) HATU und 330 mg (2.56 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben.
 Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und
 10 der Rückstand mit Wasser ausgerührt, abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

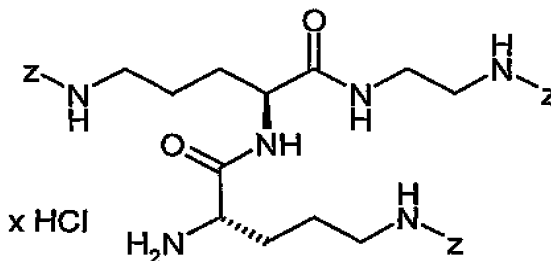
Ausbeute 480 mg (68% d. Th.)

LC-MS (Methode 19): R_t = 2.61 min.

MS (EI): m/z = 791 ($M+H$)⁺.

Beispiel 124A

- 15 N^5 -[(Benzyloxy)carbonyl]-*L*-ornithyl- N^5 -[(benzyloxy)carbonyl]-*N*-(2-{[(benzyloxy)carbonyl]-
 amino}ethyl)-*L*-ornithinamid Hydrochlorid



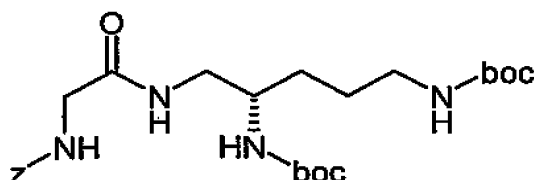
- Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 122A aus 70 mg (0.09 mmol) N^5 -[(Benzyloxy)carbonyl]-
 N^2 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithyl- N^5 -[(benzyloxy)carbonyl]-*N*-(2-{[(benzyloxy)carbonyl]-
 20 amino}ethyl)-*L*-ornithinamid (Beispiel 123A) in 0.68 ml 4M Chlorwasserstoffsäure in Dioxan.

Ausbeute: 65 mg (98% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 691$ ($M-HCl+H$)⁺

Beispiel 125A

Benzyl-[2-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}amino)-2-oxoethyl]carbamate



5

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 79A aus 92 mg (0.44 mmol) *N*-[(Benzyl-
oxy)carbonyl]glycin und 181 mg (0.57 mmol) *tert*-Butyl-{{(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxy-
carbonyl)amino]pentyl}carbamate (Beispiel 86A) in 6 ml Dimethylformamid unter Zusatz von 110
mg (0.57 mmol) EDC und 18 mg (0.13 mmol) HOBt. Das Produkt wird mittels präparativer RP-
HPLC gereinigt (Laufmittel Wasser / Acetonitril Gradient: 90:10 → 5:95).

10

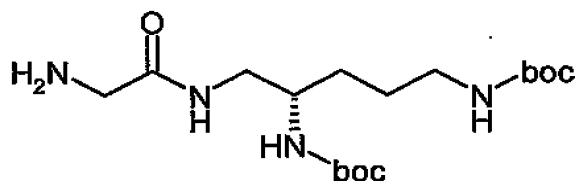
Ausbeute: 105 mg (47% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.12$ min.

MS (EI): $m/z = 509$ ($M+H$)⁺

Beispiel 126A

15 *tert*-Butyl-{{(4*S*)-5-[(aminoacetyl)amino]-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbamate



20

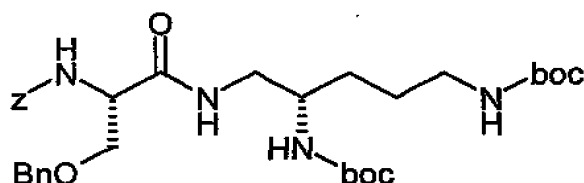
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 81A aus 105 mg (0.21 mmol) Benzyl-[2-({(2*S*)-2,5-
bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}amino)-2-oxoethyl]carbamate (Beispiel 125A) in 50 ml
Ethanol unter Zusatz von 11 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig). Das Produkt wird ohne
weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 64 mg (83% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 375 (M+H)^+$

Beispiel 127A

Benzyl-[(1*S*)-1-[(benzyloxy)methyl]-2-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino)-2-oxoethyl]carbamate



5

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 79A aus 150 mg (0.46 mmol) *O*-Benzyl-*N*-[(benzyloxy)carbonyl]-*L*-serin und 188 mg (0.59 mmol) *tert*-Butyl-[(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbamate (Beispiel 86A) in 6 ml Dimethylformamid unter Zusatz von 114 mg (0.57 mmol) EDC und 18 mg (0.13 mmol) HOBt. Das Produkt wird mittels präparativer RP-HPLC gereinigt (Laufmittel Wasser / Acetonitril Gradient: 90:10 → 5:95).

10

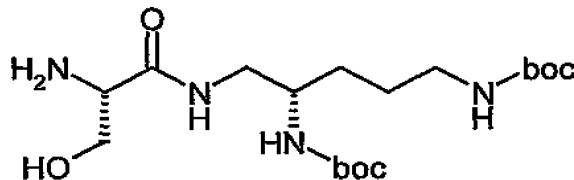
Ausbeute: 129 mg (45% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.81$ min.

MS (EI): $m/z = 629 (M+H)^+$

Beispiel 128A

15 *tert*-Butyl-[(4*S*)-5-[(2*S*)-2-amino-3-hydroxypropanoyl]amino]-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbamate



Eine Lösung von 128 mg (0.77 mmol) Benzyl-[(1*S*)-1-[(benzyloxy)methyl]-2-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino)-2-oxoethyl]carbamate (Beispiel 127A) in 50 ml Ethanol wird nach Zugabe von 13 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) 48 h bei RT und Normaldruck hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Produkt wird mittels präparativer RP-HPLC gereinigt (Laufmittel Wasser / Acetonitril Gradient: 90:10 → 5:95).

20

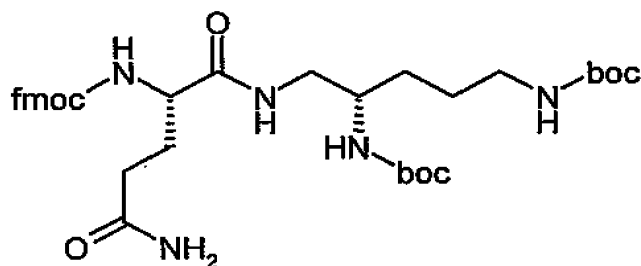
Ausbeute: 22 mg (27% d. Th.)

LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.43$ min.

MS (EI): $m/z = 405$ ($M+H$)⁺

Beispiel 129A

- 5 9H-Fluoren-9-ylmethyl-((1*S*)-4-amino-1-(((2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)-amino)carbonyl]-4-oxobutyl)carbamate



- 10 Zu einer Lösung von 100 mg (0.27 mmol) N^2 -[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-*L*-glutamin und 112 mg (0.35 mmol) *tert*-Butyl-((4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)carbamate (Beispiel 86A) in 5 ml wasserfreiem DMF werden bei 0°C 129 mg (0.34 mmol) HATU und 133 mg (0.95 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand mit Wasser ausgerührt, abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

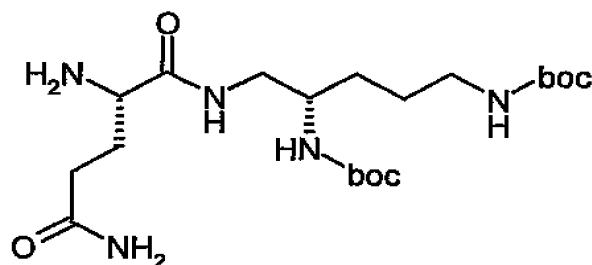
Ausbeute 45 mg (25% d. Th.)

- 15 LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.27$ min.

MS (EI): $m/z = 668$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 130A

tert-Butyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-([[(2*S*)-2,5-diamino-5-oxopentanoyl]amino]-methyl)butyl]carbamate



Eine Lösung von 33 mg (0.05 mmol) 9H-Fluoren-9-ylmethyl-((1*S*)-4-amino-1-[(*(2S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino)carbonyl]-4-oxobutyl)carbammat (Beispiel 129A) in 1 ml Dimethylformamid wird nach Zugabe von Zusatz von 4 mg (0.05 mmol) Piperidin 45 min bei

5 Raumtemperatur geführt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

MS (ESI): $m/z = 446 (M+H)^+$

Analog zu der oben aufgeführten Vorschrift von Beispiel 79A werden die in der folgenden Tabelle

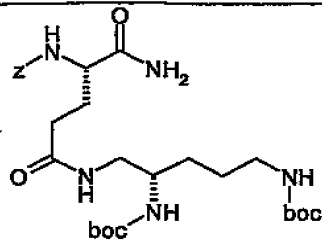
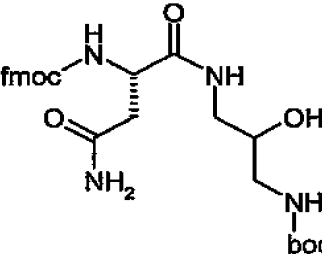
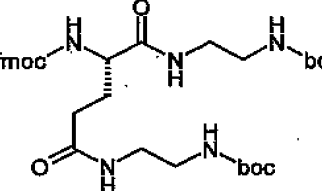
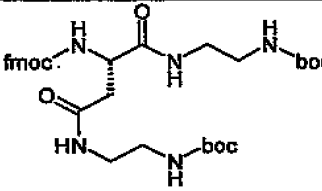
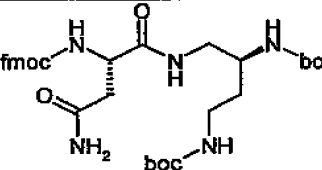
10 aufgeführten Beispiele 131A bis 135 aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
131A		N^5 -[(Benzyloxy)- carbonyl]- N^3 -(<i>tert</i> - butoxycarbonyl)- <i>L</i> - ornithin und <i>tert</i> -Butyl-(2- aminoethyl)-carbammat	LC-MS (Methode 19): R_t = 2.33 min. MS (EI): $m/z = 509$ ($M+H$) ⁺
132A		N^2, N^5 -Bis(<i>tert</i> - butoxycarbonyl)- <i>L</i> - ornithin und Beispiel 118A	LC-MS (Methode 19): R_t = 2.20 min. MS (EI): $m/z = 539$ ($M+H$) ⁺

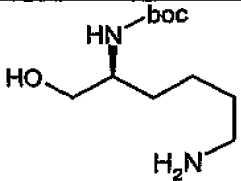
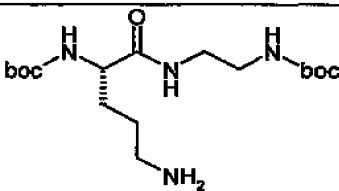
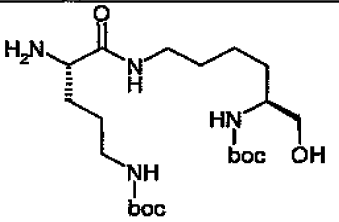
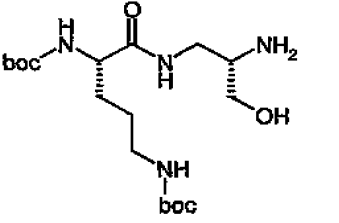
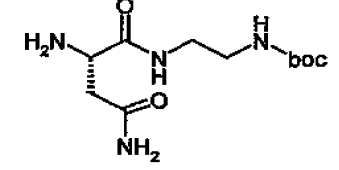
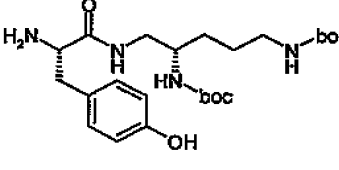
Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
133A		<i>N</i> ² -[(Benzyloxy)-carbonyl]- <i>N</i> ⁵ -(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)- <i>L</i> -ornithin und Beispiel 142A	LC-MS (Methode 19): <i>R</i> _t = 2.31 min. MS (EI): <i>m/z</i> = 581 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
134A		<i>N</i> ² -[(Benzyloxy)-carbonyl]- <i>L</i> -asparagin und <i>tert</i> -Butyl-(2-aminoethyl)-carbammat	LC-MS (Methode 19): <i>R</i> _t = 1.75 min. MS (EI): <i>m/z</i> = 409 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
135A		<i>O</i> -Benzyl- <i>N</i> -[(benzyloxy)carbonyl]- <i>L</i> -tyrosin und Beispiel 86A	LC-MS (Methode 12): <i>R</i> _t = 2.79 min. MS (EI): <i>m/z</i> = 705 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺

Analog zu der oben aufgeführten Vorschrift von Beispiel 129A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 136A bis 141A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
136A		<i>N</i> ² -[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)-carbonyl]- <i>L</i> -alpha-asparagin und <i>tert</i> -Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)-carbammat	LC-MS (Methode 17): <i>R</i> _t = 2.09 min. MS (EI): <i>m/z</i> = 527 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
137A		<i>N</i> ² -[(Benzyloxy)-carbonyl]- <i>L</i> -alpha-glutamin und Beispiel 86A	LC-MS (Methode 12): <i>R</i> _t = 1.93 min. MS (EI): <i>m/z</i> = 580 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
138A		<i>N</i> ² -[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)-carbonyl]- <i>L</i> -asparagin und <i>tert</i> -Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)-carbammat	LC-MS (Methode 12): <i>R</i> _t = 1.88 min. MS (EI): <i>m/z</i> = 527 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
139A		<i>N</i> -[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]- <i>L</i> -glutaminsäure und <i>tert</i> -Butyl-(2-aminoethyl)-carbammat	LC-MS (Methode 12): <i>R</i> _t = 2.31 min. MS (EI): <i>m/z</i> = 654 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
140A		<i>N</i> -[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]- <i>L</i> -asparaginsäure und <i>tert</i> -Butyl-(2-aminoethyl)-carbammat	LC-MS (Methode 19): <i>R</i> _t = 2.52 min. MS (EI): <i>m/z</i> = 640 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
141A		<i>N</i> ² -[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)-carbonyl]- <i>L</i> -asparagin und Beispiel 92A	LC-MS (Methode 17): <i>R</i> _t = 2.46 min. MS (EI): <i>m/z</i> = 640 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺

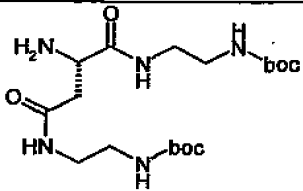
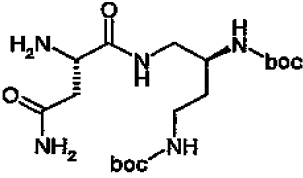
Analog zu der oben aufgeführten Vorschrift von Beispiel 81A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 142A bis 148A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
142A		Beispiel 116A	MS (ESI): $m/z = 233 (M+H)^+$
143A		Beispiel 131A	MS (ESI): $m/z = 375 (M+H)^+$
144A		Beispiel 133A	MS (ESI): $m/z = 447 (M+H)^+$
145A		Beispiel 132A	MS (ESI): $m/z = 405 (M+H)^+$
146A		Beispiel 134A	LC-MS (Methode 12): $R_t = 0.41 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 275 (M+H)^+$
147A		Beispiel 135A	LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.67 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 481 (M+H)^+$

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
148A		Beispiel 137A	MS (ESI): $m/z = 289 (M+H)^+$

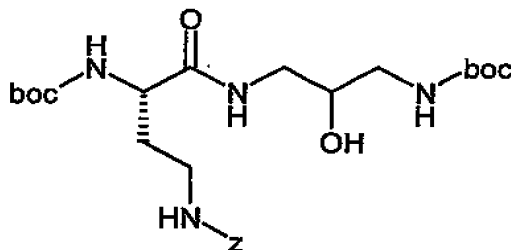
Analog zu der oben aufgeführten Vorschrift von Beispiel 130A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 149A bis 153A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
149A		Beispiel 136A	MS (ESI): $m/z = 305 (M+H)^+$
150A		Beispiel 138A	MS (ESI): $m/z = 305 (M+H)^+$
151A		Beispiel 139A	MS (ESI): $m/z = 432 (M+H)^+$

Bsp.- Nr.	Struktur	Hergestellt aus	Analytische Daten
152A		Beispiel 140A	MS (ESI): $m/z = 418 (M+H)^+$
153A		Beispiel 141A	MS (ESI): $m/z = 418 (M+H)^+$

Beispiel 154A

Benzyl-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-({3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}amino)-4-oxobutyl]carbamate



5

Zu einer Lösung von 133.4 mg (0.25 mmol) (2*S*)-4-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butansäure - *N*-Cyclohexylcyclohexanamin (1:1) in 10 ml wasserfreiem DMF werden 104.5 mg (0.275 mmol) HATU und 64.6 mg (0.500 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT werden 52.3 mg (0.275 mmol) *tert*-Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)carbamate hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

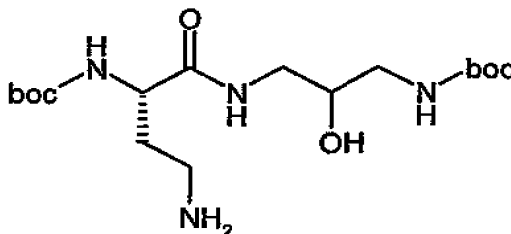
Ausbeute 25 mg (19% d. Th.)

15 LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.23$ min.

MS (EI): $m/z = 525$ ($M+H$)⁺

Beispiel 155A

tert-Butyl-[3-({(2*S*)-4-amino-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoyl}amino)-2-hydroxypropyl]-carbammat



5

- Es werden 25 mg (0.048 mmol) Benzyl-[(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-({3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}amino)-4-oxobutyl]carbammat (Beispiel 154A) in 10 ml Ethanol gelöst. Dazu gibt man 10 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.
- 10

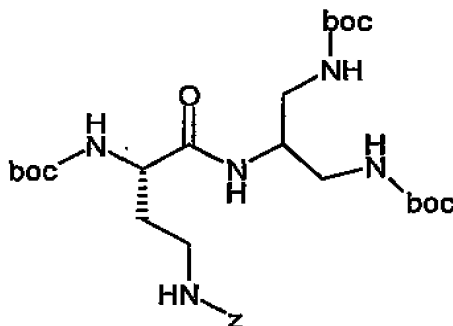
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.10$ min

MS (EI): $m/z = 391$ ($M+H$)⁺

Beispiel 156A

- 15 Di-*tert*-butyl-[2-({(2*S*)-4-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-butanoyl}amino)propan-1,3-diyl]biscarbamat



Zu einer Lösung von 142.7 mg (0.267 mmol) (2*S*)-4-[(Benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonylamino]butansäure - *N*-Cyclohexylcyclohexanamin (1:1) in 10 ml wasserfreiem

DMF werden 11.9 mg (0.294 mmol) HATU und 64.1 mg (0.535 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT werden 100 mg (0.294 mmol) Di-*tert*-butyl-(2-aminopropan-1,3-diyl)biscarbamat Hydrochlorid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

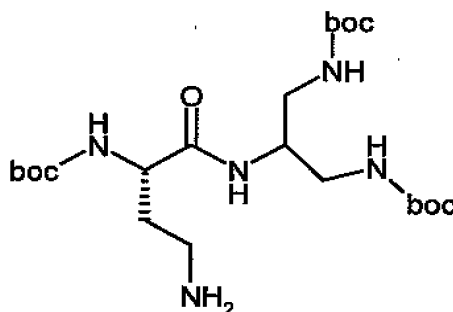
Ausbeute 116 mg (70% d. Th.)

LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.71$ min.

MS (EI): $m/z = 624$ ($M+H$)⁺

10 Beispiel 157A

Di-*tert*-butyl-[2-({(2*S*)-4-amino-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoyl}amino)propan-1,3-diyl]biscarbamat

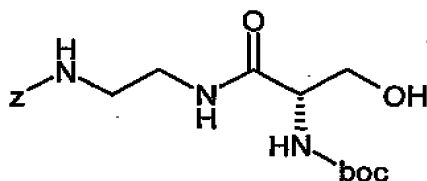


Es werden 116 mg (0.186 mmol) Di-*tert*-butyl-[2-({(2*S*)-4-[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoyl}amino)propan-1,3-diyl]biscarbamat (Beispiel 156A) in 20 ml Ethanol gelöst. Dazu gibt man 30 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 72 mg (80% d. Th.)

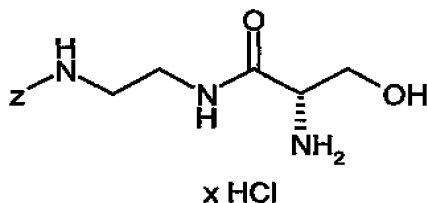
20 LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.75$ min

MS (EI): $m/z = 490$ ($M+H$)⁺

Beispiel 158ABenzyl-2-([*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-seryl]amino)ethyl)carbamate

Zu einer Lösung von 307.8 mg (1.50 mmol) *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-serin in 25 ml wasser-
 5 freiem DMF werden 627.4 mg (1.650 mmol) HATU und 387.7 mg (3.0 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT werden 380.6 mg (1.650 mmol) Benzyl-2-aminoethyl)carbamate Hydrochlorid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat
 10 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

Ausbeute: 49 mg (7% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.83$ min.MS (EI): $m/z = 382$ ($M+H$)⁺**Beispiel 159A**15 Benzyl-2-(*L*-serylamino)ethyl)carbamate Hydrochlorid

Zu einer Lösung von 49 mg (0.128 mmol) Benzyl-2-([*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-seryl]amino)-
 ethyl)carbamate (Beispiel 158A) in 1 ml Dioxan werden 1.5 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-
 Lösung hinzugegeben. Die Mischung wird 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird
 20 eingengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Roh-
 produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

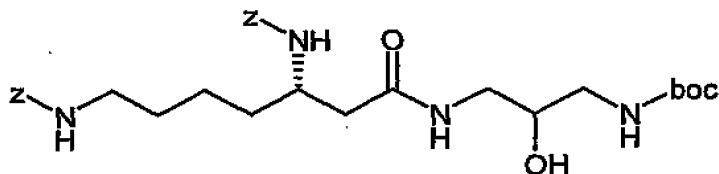
Ausbeute: 33 mg (91% d. Th.)

LC-MS (Methode 19): $R_t = 0.89$ min.

MS (EI): $m/z = 282$ (M-HCl+H)⁺

Beispiel 160A

Benzyloxy-((1*S*)-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-1-[2-({3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxy-
5 propyl}amino)-2-oxoethyl]pentyl]carbamate



Zu einer Lösung von 428.5 mg (1 mmol) (3*S*)-3,7-Bis{[(benzyloxy)carbonyl]amino}heptansäure in
30 ml wasserfreiem DMF werden 418.2 mg (1.1 mmol) HATU und 258.7 mg (2 mmol)
N,N-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT werden 209.2 mg (1.1
10 mmol) *tert*-Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)carbamate hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird
15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in
Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über
Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC
aufgereinigt.

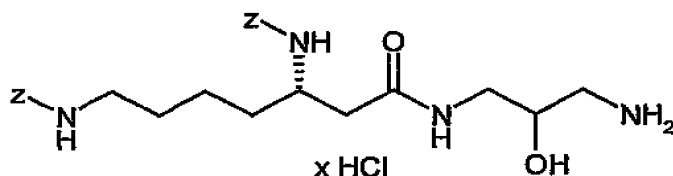
15 Ausbeute 310 mg (47% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.38$ min.

MS (EI): $m/z = 601$ (M+H)⁺

Beispiel 161A

Benzyloxy-((5*S*)-7-[(3-amino-2-hydroxypropyl)amino]-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-7-
20 oxoheptyl]carbamate Hydrochlorid



- Zu einer Lösung von 160 mg (0.267 mmol) Benzyl-[(1*S*)-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-1-[2-({3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl)amino]-2-oxoethyl]pentyl]carbammat (Beispiel 160A) in 5.5 ml Dioxan bei 0 °C werden 11 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Die Mischung wird 1h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingengt, 5 mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

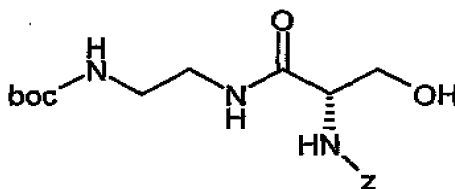
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.77$ min.

MS (EI): $m/z = 501$ ($M-HCl+H$)⁺.

10 Beispiel 162A

Benzyl-[(1*S*)-2-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino]-1-(hydroxymethyl)-2-oxoethyl]-carbammat



- Zu einer Lösung von 600 mg (2.5 mmol) *N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-*L*-serin in 25 ml wasserfreiem DMF werden 1.05 g (2.759 mmol) HATU und 648.3 mg (5.016 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT werden 442.0 mg (2.76 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbammat hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. 15 Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

Ausbeute 295 mg (31% d. Th.)

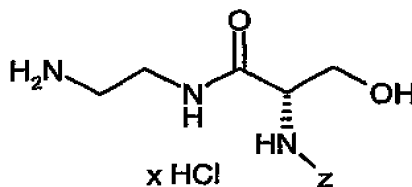
LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.63$ min.

MS (EI): $m/z = 382$ ($M+H$)⁺

Beispiel 163A

- 25 Benzyl-[(1*S*)-2-[(2-aminoethyl)amino]-1-(hydroxymethyl)-2-oxoethyl]carbammat Hydrochlorid

- 152 -



Eine Mischung von 58 mg (0.152 mmol) Benzyl-[(1*S*)-2-(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-ethyl)amino)-1-(hydroxymethyl)-2-oxoethyl]carbamat (Beispiel 162A) in 25 ml Dioxan einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung wird 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingengt, 5 mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

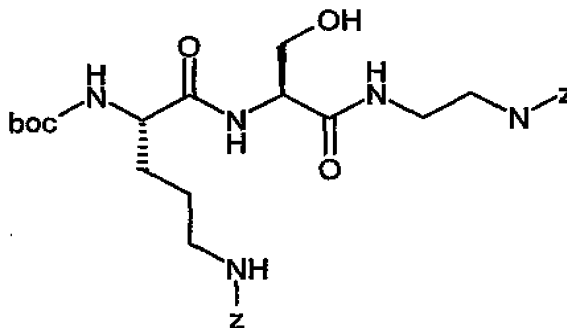
Ausbeute: 42 mg (65% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 0.59$ min.

MS (EI): $m/z = 282$ (M-HCl+H)⁺.

10 Beispiel 164A

*N*⁵-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithyl-*N*-(2-[[benzyloxy)carbonyl]-amino}ethyl)-*L*-serinamid



Zu einer Lösung von 2.42 g (6.61 mmol) *N*⁵-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin in 10 ml wasserfreiem DMF werden bei 0°C 2.76 g (7.27 mmol) HATU und 1.71 g (13.22 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 15 min Rühren bei RT werden 2.1 g (6.61 mmol) Benzyl-[2-(*L*-serylamino)ethyl]carbamat Hydrochlorid (Beispiel 159A) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC aufgereinigt.

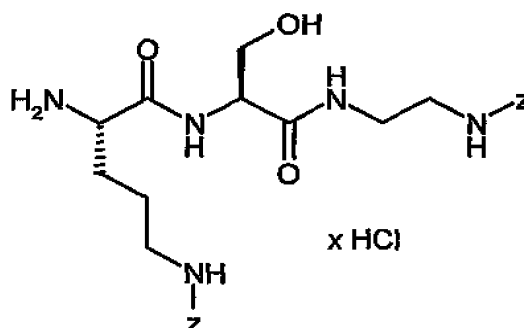
Ausbeute 122 mg (3% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.25$ min.

MS (EI): $m/z = 630$ ($M+H$)⁺

Beispiel 165A

- 5 *N*⁵-[(Benzyloxy)carbonyl]-*L*-ornithyl-*N*-(2-([(benzyloxy)carbonyl]amino)ethyl)-*L*-serinamid Hydrochlorid



- 10 Zu einer Lösung von 120mg (0.191mmol) *N*⁵-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithyl-*N*-(2-([(benzyloxy)carbonyl]amino)ethyl)-*L*-serinamid (Beispiel 164A) in 5 ml Dioxan bei RT werden 10 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Die Mischung wird 1 h bei RT geführt. Die Reaktionslösung wird eingeengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

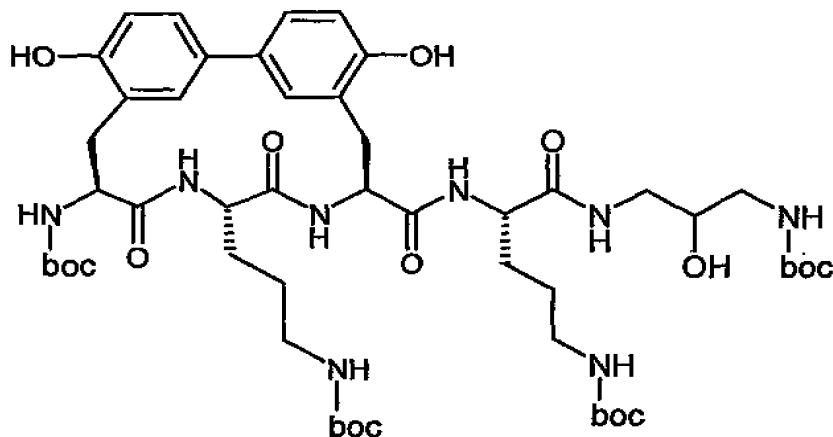
Ausbeute: quant.

- 15 LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.63$ min.

MS (EI): $m/z = 530$ ($M-HCl+H$)⁺.

Beispiel 166A

- 20 *tert*-Butyl-(3-([(2*S*)-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-([(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl)amino)pentanoyl]amino)-2-hydroxypropyl)carbamate



Unter Argon werden 50 mg (0.076 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 40 mg (0.10 mmol) *N*⁵-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}-*L*-ornithinamid (Beispiel 82A) in 1.7 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 19 mg
 5 (0.10 mmol) EDC und 3.1 mg (0.023 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und chromatographisch an Silicagel gereinigt (Laufmittel Dichlormethan/Isopropanol 30:1 bis 10:1).

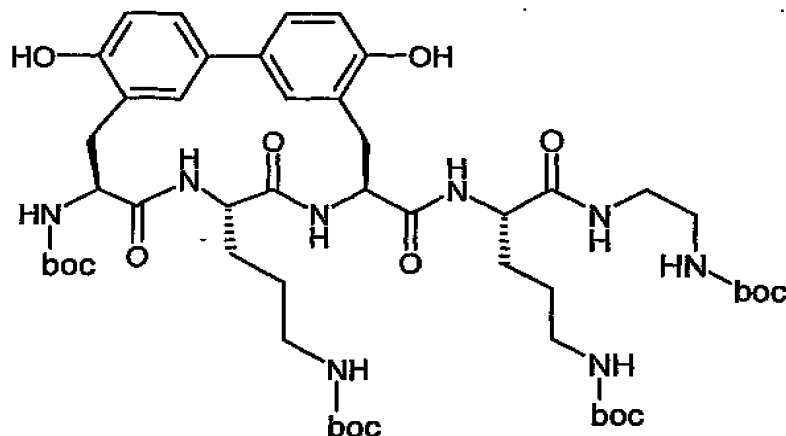
Ausbeute: 47 mg (48% d. Th.)

10 LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.40$ min.

MS (EI): $m/z = 1043$ ($M+H$)⁺

Beispiel 167A

tert-Butyl-(2-({[(2*S*)-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-
 15 diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl)carbonyl} amino)pentanoyl)-amino}ethyl)carbamate



Unter Argon werden 50 mg (0.076 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 37 mg (0.10 mmol) *N*⁵-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid (Beispiel 81A) in 1.7 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 19 mg (0.10 mmol) EDC und 3.1 mg (0.023 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und chromatographisch an Silicagel gereinigt (Laufmittel Dichlormethan/Isopropanol 30:1 bis 10:1).

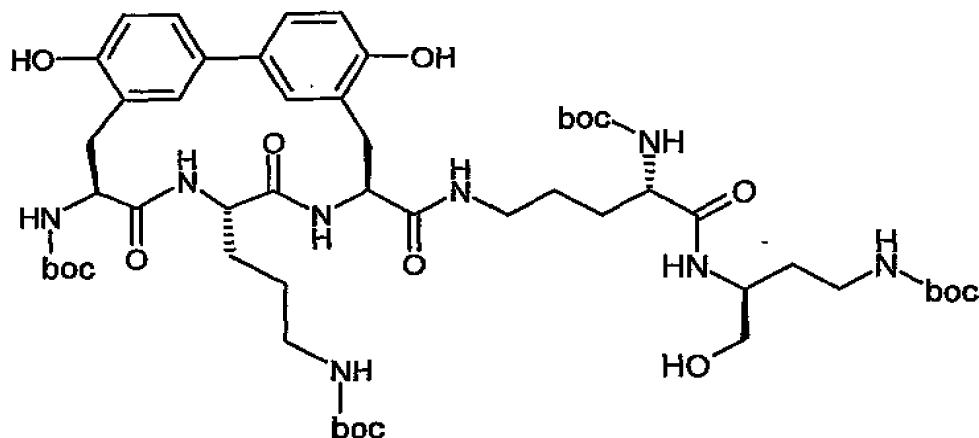
Ausbeute: 43 mg (55% d. Th.)

10 LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.29$ min.

MS (EI): $m/z = 1013$ ($M+H$)⁺

Beispiel 168A

tert-Butyl-((3*S*)-3-(((2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-(((8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl)carbonyl)amino)pentanoyl)-amino}-4-hydroxybutyl)carbamate



Unter Argon werden 50 mg (0.076 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 42 mg (0.10 mmol) *N*²-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-[(1*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)-propyl]-*L*-ornithinamid (Beispiel 94A) in 1.7 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 19 mg (0.10 mmol) EDC und 3.1 mg (0.023 mmol) HOBT zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und chromatographisch an Silicagel gereinigt (Laufmittel Dichlormethan/Isopropanol 30:1 bis 10:1).

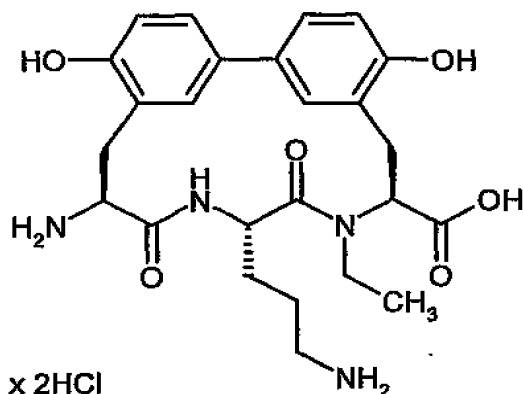
Ausbeute: 25 mg (31% d. Th.)

10 LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.18$ min.

MS (EI): $m/z = 1057$ ($M+H$)⁺

Beispiel 169A

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-9-ethyl-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure Dihydrochlorid



930 mg (0.91 mmol) der Verbindung aus Beispiel 78A werden in 260 ml Eisessig/Wasser/Ethanol (4/1/1) suspendiert, mit 270 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Kieselgur dampft man das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein und versetzt unter Rühren mit 36.5 ml 0.1N Salzsäure. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und trocknet bis zur Gewichtskonstanz.

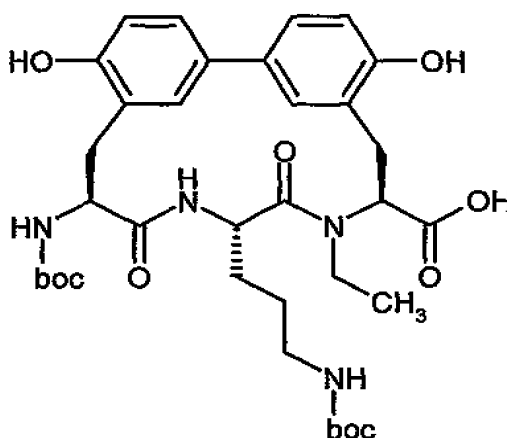
Ausbeute: 500 mg (98% d. Th.)

LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.45$ min.

MS (ESI): $m/z = 485$ ($M-2HCl+H$)⁺

Beispiel 170A

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-9-ethyl-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



710 mg (1.27 mmol) der Verbindung aus Beispiel 169A werden in 15 ml Wasser und 6.5 ml (6.5 mmol) 1N Natronlauge gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 834 mg (3.82 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat, gelöst in 5.5 ml Methanol, versetzt. Nach einer Stunde ist die Reaktion beendet (Kontrolle mittels analytischer RP-HPLC, Laufmittel: Acetonitril/Wasser). Durch Zutropfen von 0.1N Salzsäure stellt man pH = 3 ein. Man extrahiert dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz ein.

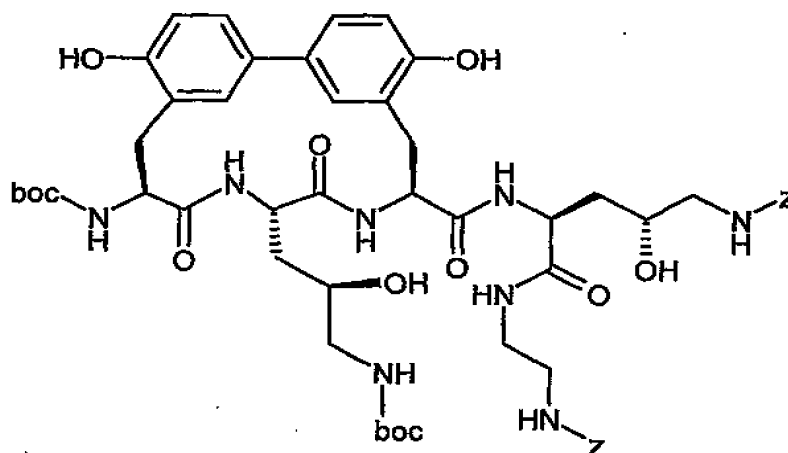
Ausbeute: 770 mg (88% d.Th.)

LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.16$ min.

MS (ESI): $m/z = 685 (M+H)^+$

Beispiel 171A

Benzyl-(2-{{[(2*S*,4*R*)-5-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-{{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxy-carbonyl)amino]-11-{{(2*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}-5,17-dihydroxy-
5 10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}-amino)-4-hydroxypentanoyl]amino}ethyl)carbamate



44 mg (0.07 mmol) (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{{(2*R*)-3-[(*tert*-butoxy-carbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-
10 henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 65A) werden in 3 ml DMF gelöst und mit 38.9 mg (0.08 mmol) der Verbindung aus Beispiel 96A versetzt. Man kühlt auf 0°C und versetzt nacheinander mit 29.8 mg (0.08 mmol) HATU und 13 mg (0.1 mmol) Diisopropylethylamin. Nach 30 min bei 0°C läßt man auf Raumtemperatur erwärmen, gibt weitere 26 mg (0.2 mmol) Diisopropylethylamin hinzu und rührt über Nacht nach. Nach Einengen im
15 Vakuum reinigt man per Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 9:1) und anschließend per präparativer HPLC.

Ausbeute: 14 mg (20% d. Th.).

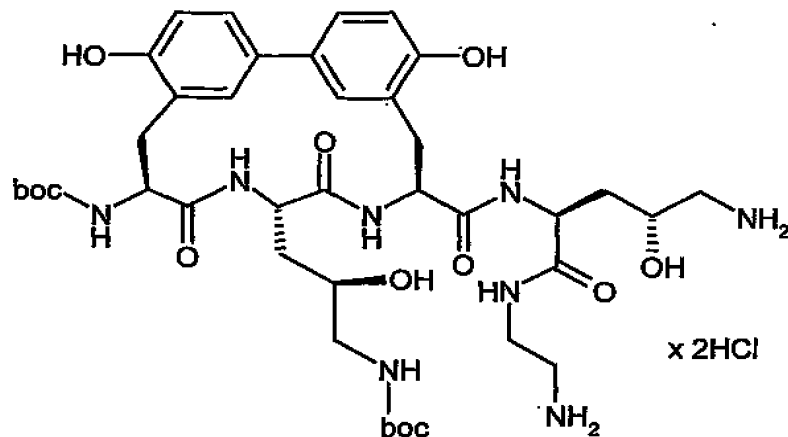
LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.42$ min.

MS (EI): $m/z = 1114 (M+H)^+$.

20 Beispiel 172A

tert-Butyl-{{(2*R*)-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-{{[(1*S*,3*R*)-4-amino-1-{{[(2-aminoethyl)amino]carbonyl}-3-hydroxybutyl)amino]carbonyl}-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-

9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]-2-hydroxypropyl)-
carbamat Dihydrochlorid



23 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 171A werden in 20 ml eines Eisessig/
5 Methanol/Wasser-Gemisches (4/1/1) gelöst und mit 12 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt. Man hydriert 4 h bei Normaldruck und filtriert dann den Katalysator ab. Die so erhaltene Mutterlauge wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt, mit 2 ml 0.1N Salzsäure verrührt und erneut bis zur Trockne eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

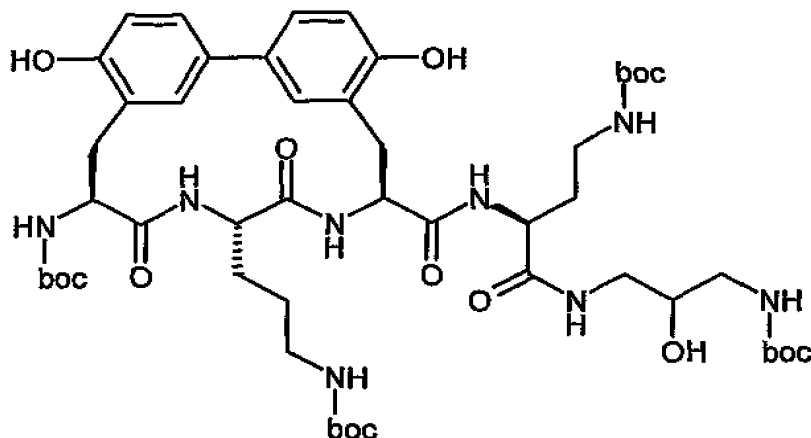
Ausbeute: 16 mg (83% d. Th.).

10 LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.23$ min.

MS (EI): $m/z = 845$ ($M - 2HCl + H$)⁺.

Beispiel 173A

tert-Butyl-(3-({[(2*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)-
amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-
15 diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl)amino)butanoyl]-
amino}-2-hydroxypropyl)carbamate



36 mg (0.06 mmol) (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino]-11-[3-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]propyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 29A) und 26 mg (0.07 mmol) *tert*-Butyl-[3-
 5 ((2*S*)-2-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoyl)amino)-2-hydroxypropyl]carbamate (Beispiel 99A) werden in 1 ml DMF gelöst, auf 0°C gekühlt, und nacheinander mit 18 mg (0.09 mmol) EDC und 2 mg (0.02 mmol) HOBt versetzt. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt über Nacht nach. Der Rückstand wird in Wasser ausgerührt, der dabei entstandene Niederschlag abfiltriert, getrocknet und per Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/
 10 Methanol 100:7) gereinigt.

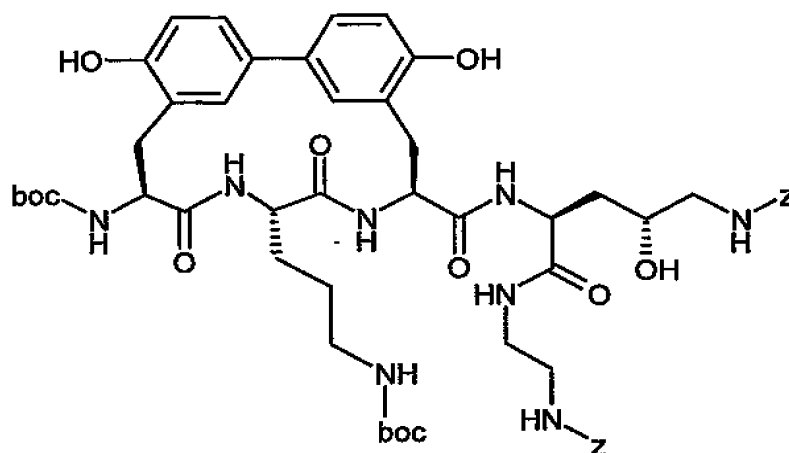
Ausbeute: 9 mg (14% d. Th.).

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.22$ min.

MS (EI): $m/z = 1029$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 174A

15 Benzyl-(2-([(2*S*,4*R*)-5-[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-([(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-[3-[(*tert*-butoxycarbonyl)aminopropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl)amino)-4-hydroxypentanoyl]amino}ethyl)carbamate



30 mg (0.05 mmol) (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)aminopropyl]-11-{3-[(*tert*-butoxy-
carbonyl)amino]}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-
1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 29A) werden in 1 ml DMF gelöst und mit
5 27 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 96A versetzt. Man kühlt auf 0°C und versetzt
nacheinander mit 21 mg (0.05 mmol) HATU und 10 mg (0.07 mmol) Diisopropylethylamin. Nach
30 min bei 0°C läßt man auf Raumtemperatur erwärmen, gibt weitere 0.20 mg (0.14 mmol)
Diisopropylethylamin hinzu und rührt über Nacht nach. Nach Einengen im Vakuum reinigt man
per Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol/konzentrierte Ammoniak-Lösung
10 90:10:1). Nach Einengen der Fraktionen wird der Rückstand in Acetonitril ausgerührt, der
Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

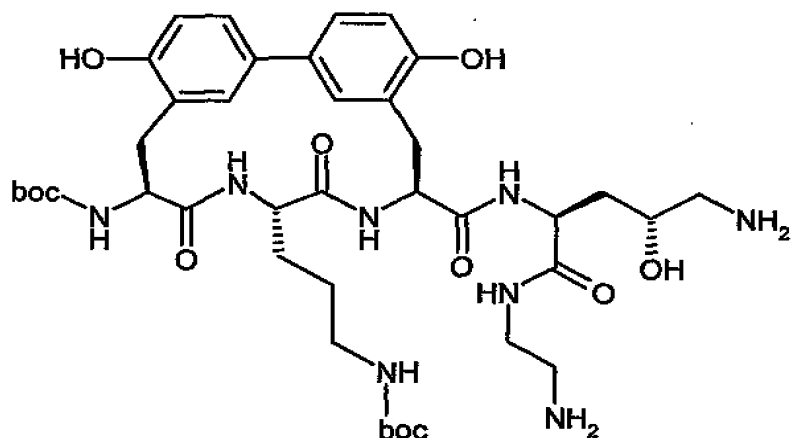
Ausbeute: 16 mg (30% d. Th.).

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.52$ min.

MS (EI): $m/z = 1197$ ($M+H$)⁺.

15 **Beispiel 175A**

tert-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[[[(1*S*,3*R*)-4-amino-1-[[[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]-3-
hydroxybutyl]amino]carbonyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-
9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamate



16 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 174A werden in 10 ml Methanol gelöst und mit 8 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) versetzt. Man hydriert 4 h bei Normaldruck und filtriert dann den Katalysator ab. Die so erhaltene Mutterlauge wird im Vakuum zur Trockne eingengt.

- 5 Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

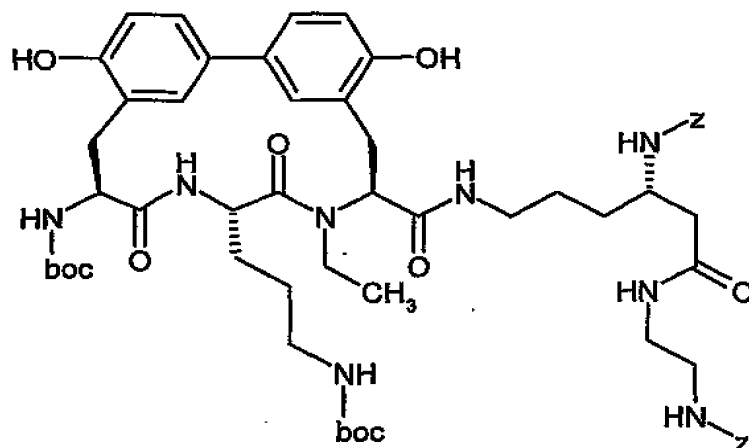
Ausbeute: 10 mg (74% d. Th.).

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.18$ min.

MS (EI): $m/z = 829$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 176A

- 10 Benzyl-2-{{[(3*S*)-3-{{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-6-{{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-11-{{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-9-ethyl-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}amino)hexanoyl]-amino}ethyl)carbamate



Unter Argon werden 30 mg (0.044 mmol) (8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-
 5 [(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-9-ethyl-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo-
 [14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure (Beispiel 170A) und 80 mg
 (0.162 mmol) Benzyl-((1*S*)-4-amino-1-{2-[(2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}ethyl)amino]-2-oxo-
 ethyl}butyl)carbamate Hydrochlorid (Beispiel 105A) in 2 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C
 (Eisbad) werden dann 31.16 mg (0.162 mmol) EDC und 1.95 mg (0.014 mmol) HOBt zugegeben.
 Es wird langsam auf RT erwärmt und 3 Tage bei 50°C geführt. Die Lösung wird im Vakuum
 eingengt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt.

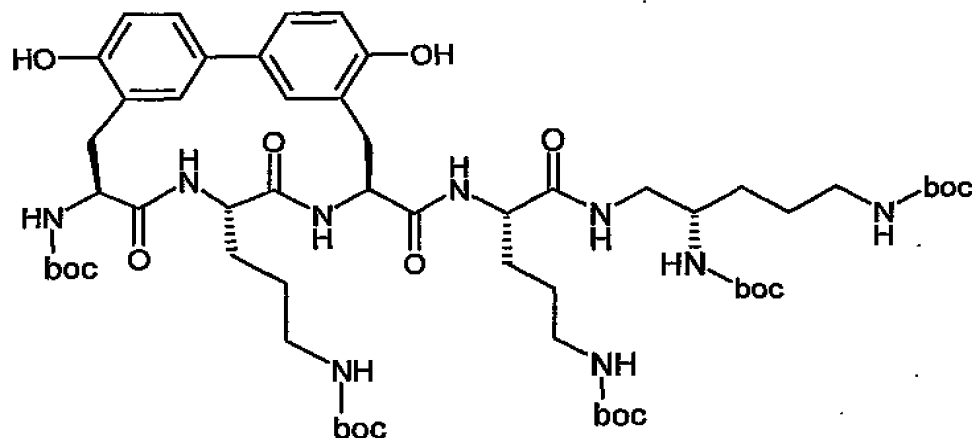
10 Ausbeute: 14.5 mg (30% d.Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.55$ min.

MS (EI): $m/z = 1123$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 177A

15 *tert*-Butyl-[(4*S*)-5-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino)-4-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-
 [(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-
 dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl)amino)-
 5-oxopentyl]carbamate



Unter Argon werden 50 mg (0.076 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 53 mg (0.10 mmol) *tert*-Butyl-[(4*S*)-4-amino-5-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino)-5-oxopentyl]carbamate (Beispiel 120A) in 1.7 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden
 5 dann 19 mg (0.10 mmol) EDC und 3.1 mg (0.023 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und durch präparative HPLC (Kromasil, Laufmittel: Acetonitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) gereinigt.

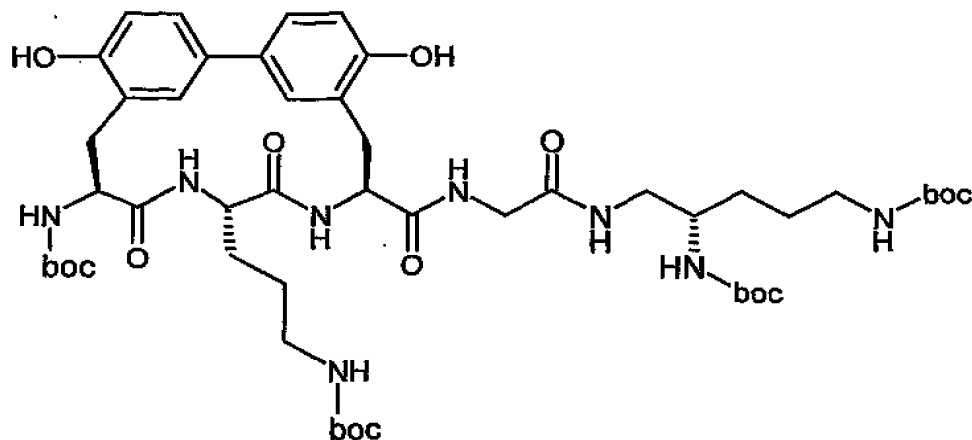
10 Ausbeute: 40 mg (45% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.46$ min.

MS (EI): $m/z = 1170$ ($M+H$)⁺

Beispiel 178A

tert-Butyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-({[[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)-
 15 amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl)amino)acetyl]-amino)methyl]butyl]carbamate



Unter Argon werden 43 mg (0.066 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 32 mg (0.085 mmol) *tert*-Butyl-[(4*S*)-5-[(aminoacetyl)amino]-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbamate (Beispiel 126A) in 1.7 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 16 mg (0.085 mmol) EDC und 2.7 mg (0.02 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und durch präparative HPLC (Kromasil, Laufmittel: Acetonitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) gereinigt.

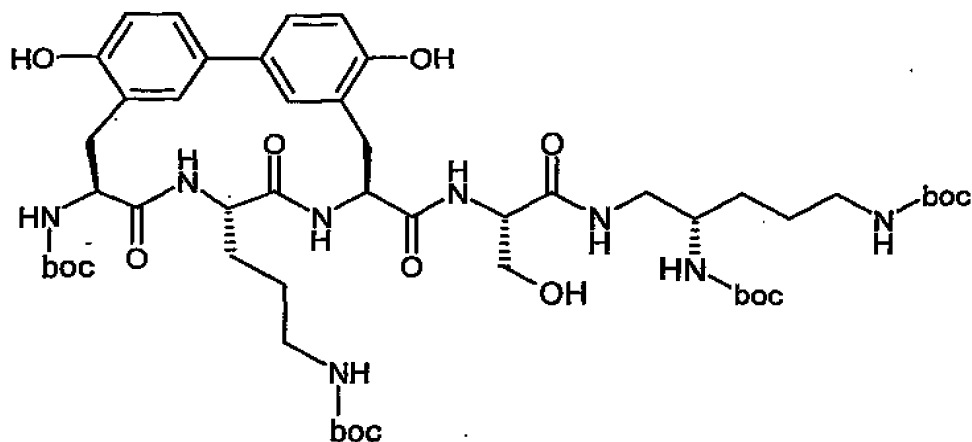
Ausbeute: 11.5 mg (17% d. Th.)

10 LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.47$ min.

MS (EI): $m/z = 1013$ ($M+H$)⁺

Beispiel 179A

tert-Butyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-({[(2*S*)-2-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl)amino)-3-hydroxypropanoyl]amino)methyl)butyl]carbamate



- Unter Argon werden 28 mg (0.042 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 22 mg (0.055 mmol) *tert*-Butyl-{{(4*S*)-5-[[{(2*S*)-2-amino-3-hydroxypropanoyl]amino}-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]pentyl}carbamate (Beispiel 128A) in 1.7 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad)
- 5 werden dann 11 mg (0.055 mmol) EDC und 1.7 mg (0.013 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT geführt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und chromatographisch (Sephadex LH20, Laufmittel: Methanol / Essigsäure (0.25%)) gereinigt.

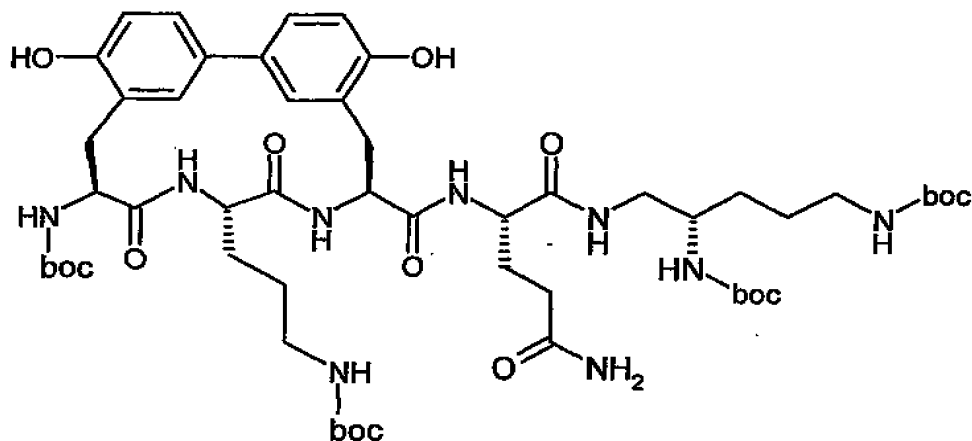
Ausbeute: 18.4 mg (42% d. Th.)

- 10 LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.43$ min.

MS (EI): $m/z = 1043$ ($M+H$)⁺

Beispiel 180A

- tert*-Butyl-{{(1*S*)-1-({[(2*S*)-5-amino-2-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-henicos-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}amino)-5-oxopentanoate]amino)methyl)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl}carbamate
- 15



- Unter Argon werden 27 mg (0.042 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 21 mg (0.047 mmol) *tert*-Butyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-({[(2*S*)-2,5-diamino-5-oxopentanoyl]-amino)methyl)butyl]carbamate (Beispiel 130A) in 2 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad)
- 5 werden dann 10 mg (0.053 mmol) EDC und 1.7 mg (0.013 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und chromatographisch (Sephadex LH20, Laufmittel: Methanol / Essigsäure (0.25%)) gereinigt.

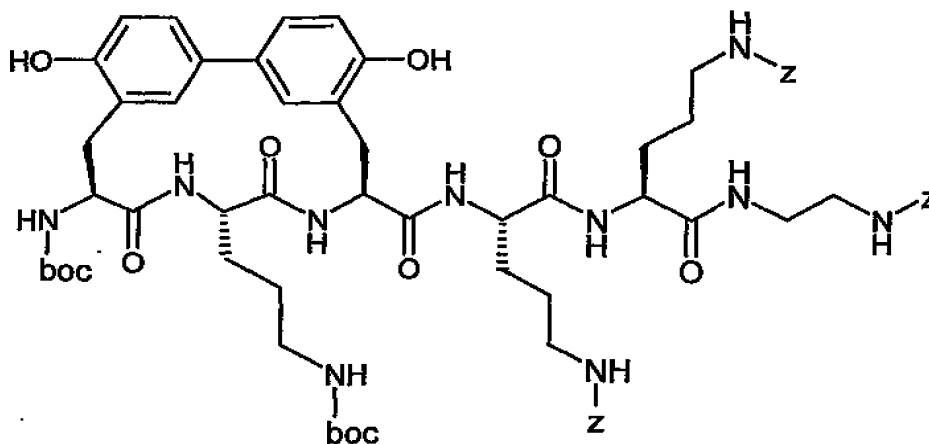
Ausbeute: 16 mg (36% d. Th.)

- 10 LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.38$ min.

MS (EI): $m/z = 1084$ ($M+H$)⁺

Beispiel 181A

- N^6 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^2 -{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-
- 15 henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl]-*L*-ornithyl- N^6 -[(benzyloxy)carbonyl]-*N*-(2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]ethyl]-*L*-ornithinamid



- Unter Argon werden 40 mg (0.061 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 66 mg (0.091 mmol) N^5 -[(Benzyloxy)carbonyl]-L-ornithyl- N^5 -[(benzyloxy)carbonyl]-N-(2-[(benzyloxy)carbonyl]amino)ethyl)-L-ornithinamid (Beispiel 124A) in 2 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 15 mg (0.079 mmol) EDC und 2.5 mg (0.018 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und durch präparative HPLC (Laufmittel: Gradient Acetonitril / Wasser) gereinigt.

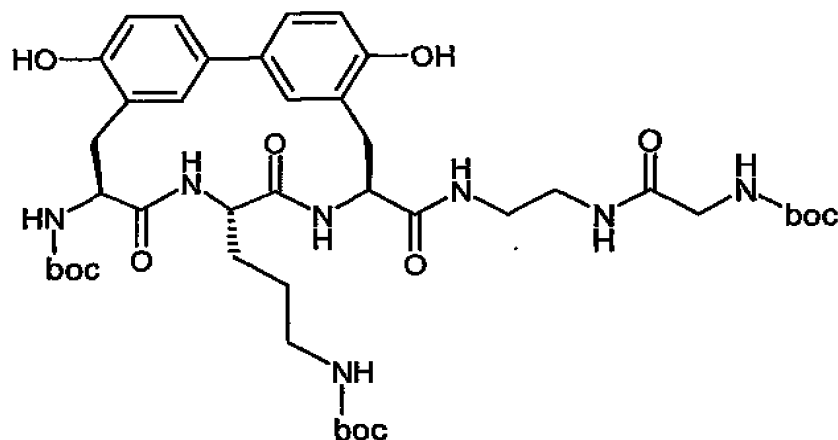
Ausbeute: 25 mg (26% d. Th.) .

- 10 LC-MS (Methode 17): R_t = 2.73 min.

MS (EI): m/z = 1330 ($M+H$)⁺

Beispiel 182A

- tert*-Butyl-(2-{[2-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl)amino)ethyl]amino}-2-oxoethyl)carbamate



Unter Argon werden 34 mg (0.052 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 17 mg (0.078 mmol) *tert*-Butyl-{2-[(2-aminoethyl)amino]-2-oxoethyl}carbammat (*Russ. J. Bioorg. Chem.* 1994, 20, 397-405) in 2 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 13 mg (0.068 mmol) EDC und 2.1 mg (0.016 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT geführt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und chromatographisch (Sephadex LH20, Laufmittel: Methanol / Essigsäure (0.25%)) gereinigt.

Ausbeute: 23 mg (50% d. Th.)

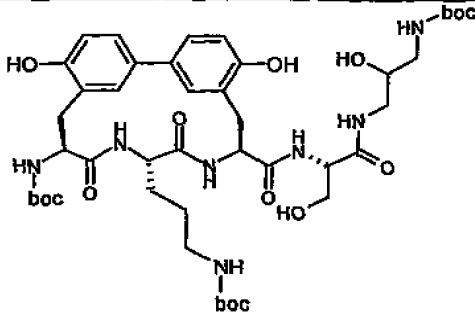
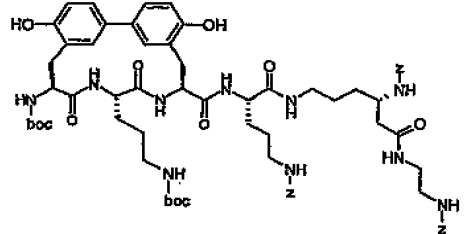
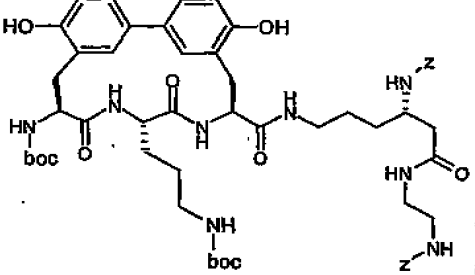
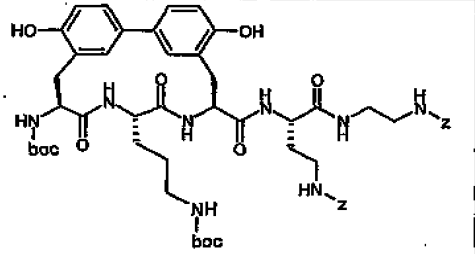
10 LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.16$ min.

MS (EI): $m/z = 856$ ($M+H$)⁺

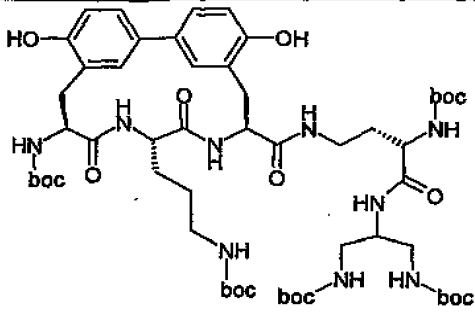
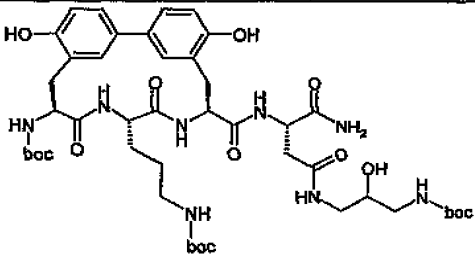
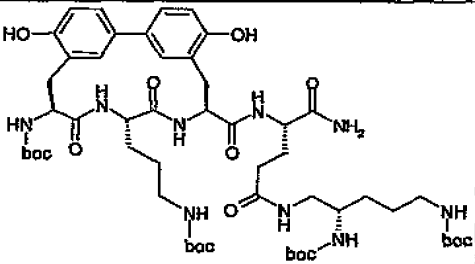
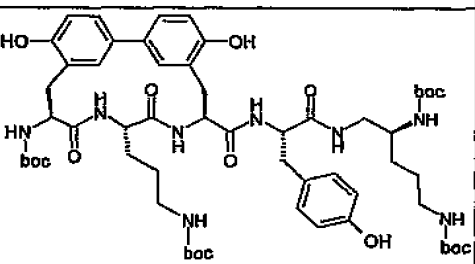
Analog zur Vorschrift des Beispiels 166A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 183A bis 203A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

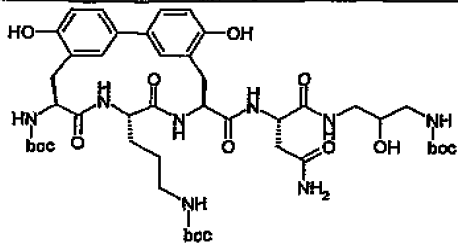
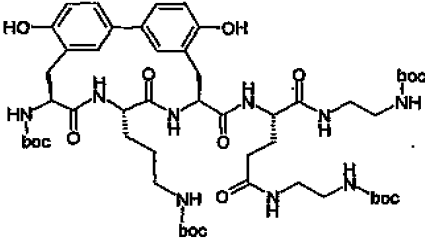
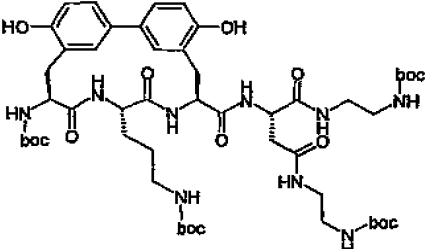
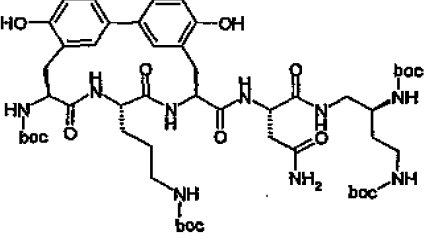
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
183A	29A und Methylglycinat		LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.90$ min. MS (EI): $m/z = 728$ ($M+H$) ⁺

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
184A	29A und 143A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.42$ min. MS (EI): $m/z = 1013$ (M+H) ⁺
185A	29A und 144A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.42$ min. MS (EI): $m/z = 1086$ (M+H) ⁺
186A	29A und 145A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.41$ min. MS (EI): $m/z = 1043$ (M+H) ⁺
187A	29A und 146A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.94$ min. MS (EI): $m/z = 913$ (M+H) ⁺

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
188A	29A und 101A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.91$ min MS (EI): $m/z = 916 (M+H)^+$
189A	29A und 107A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.65$ min. MS (EI): $m/z = 1344 (M+H)^+$
190A	29A und 105A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.35$ min. MS (EI): $m/z = 1095 (M+H)^+$
191A	29A und 111A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.53$ min. MS (EI): $m/z = 1067 (M+H)^+$

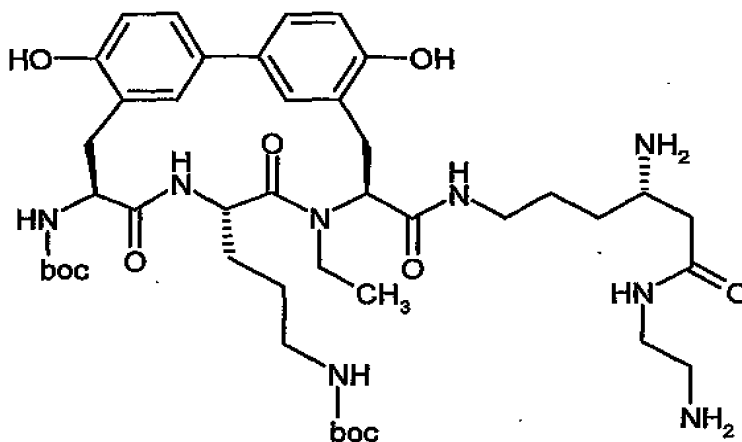
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
192A	29A und 113A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.70$ min. MS (EI): $m/z = 1315 (M+H)^+$
193A	29A und 115A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.42$ min. MS (EI): $m/z = 1027 (M+H)^+$
194A	29A und 103A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.17$ min. MS (EI): $m/z = 1123 (M+H)^+$
195A	29A und 155A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.15$ min. MS (EI): $m/z = 1029 (M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
196A	29A und 157A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.63$ min. MS (EI): $m/z = 1128 (M+H)^+$
197A	29A und 149A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.07$ min. MS (EI): $m/z = 943 (M+H)^+$
198A	29A und 148A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.17$ min. MS (EI): $m/z = 1084 (M+H)^+$
199A	29A und 147A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.54$ min. MS (EI): $m/z = 1119 (M+H)^+$

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
200A	29A und 150A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.11$ min. MS (EI): $m/z = 943 (M+H)^+$
201A	29A und 151A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.39$ min. MS (EI): $m/z = 1070 (M+H)^+$
202A	29A und 152A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.44$ min. MS (EI): $m/z = 1056 (M+H)^+$
203A	29A und 153A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.40$ min. MS (EI): $m/z = 1056 (M+H)^+$

Beispiel 204A

tert-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[[[(4*S*)-4-amino-6-[(2-aminoethyl)amino]-6-oxohexyl]amino)-carbonyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-9-ethyl-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamate



Es werden 14.5 mg (0.013 mmol) von Benzyl-(2-{[(3*S*)-3-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-6-
 ({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-9-
 ethyl-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-
 5 hexaen-8-yl]carbonyl]amino)hexanoyl]amino)ethyl)carbamate (Beispiel 176A) in 3 ml Ethanol
 gelöst. Dazu gibt man 15 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei
 Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert und das Filtrat
 im Vakuum einrotiert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

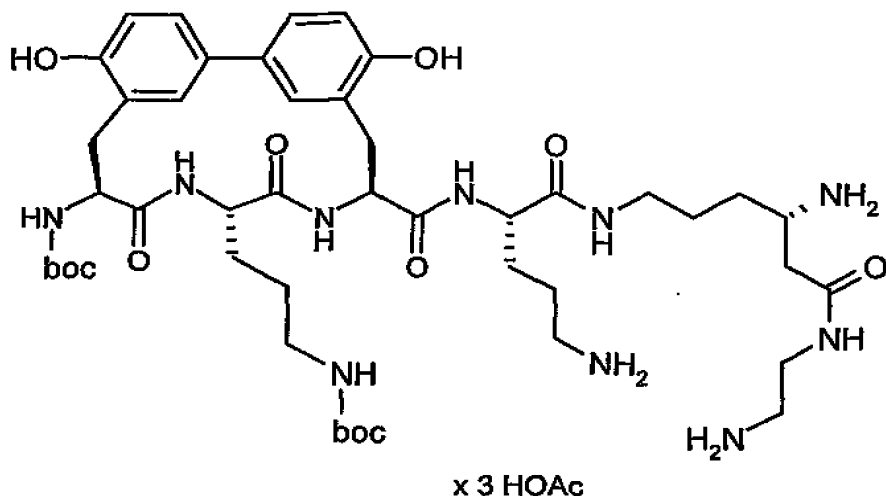
Ausbeute: 8 mg (73% d. Th.).

10 LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.59$ min.

MS (EI): $m/z = 855$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 205A

tert-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[({(1*S*)-4-amino-1-[({(4*S*)-4-amino-6-[(2-aminoethyl)amino]-6-
 oxohexyl]amino)carbonyl]butyl}amino)carbonyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-
 15 dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-
 yl]propyl]carbamate Tris(hydroacetat)



Es werden 9 mg (0.007 mmol) Benzyl-((1*S*)-4-[[[(2*S*)-5-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-
 ({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-
 5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-
 8-yl]carbonyl]amino)pentanoyl]amino}-1-{2-[(2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]ethyl]amino]-2-
 5 oxoethyl}butyl)carbamate (Beispiel 189A) in ein Gemisch aus 8 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol
 4:1:1 gegeben. Dazu gibt man 1 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend
 15 h bei RT und Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur
 filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum einrotiert.

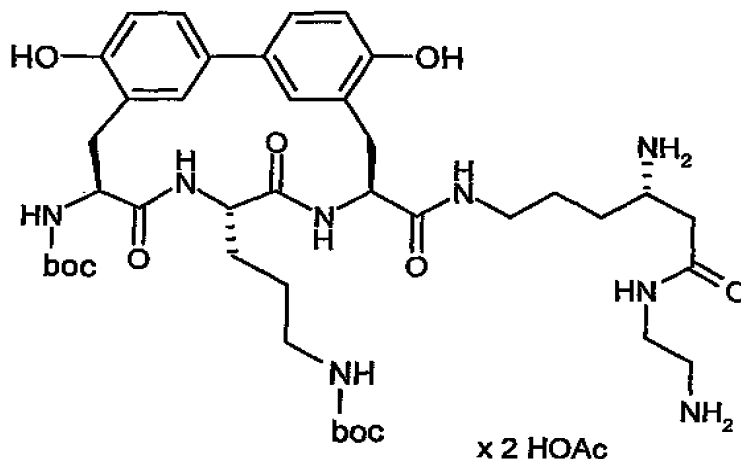
10 Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.33$ min.

MS (EI): $m/z = 941$ ($M-3\text{HOAc}+H$)⁺

Beispiel 206A

15 *tert*-Butyl-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[[[(4*S*)-4-amino-6-[(2-aminoethyl)amino]-6-oxohexyl]amino)-
 carbonyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatri-
 cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamate Bis(hydroacetat)



Es werden 12 mg (0.011 mmol) Benzyl-(2-{{(3*S*)-3-[[benzyloxy]carbonyl]amino}-6-
 ({{(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-
 5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-
 8-yl]carbonyl]amino)hexanoyl]amino)ethyl)carbamate (Beispiel 190A) in ein Gemisch aus 3 ml
 5 Essigsäure/Wasser/Ethanol 4:1:1 gegeben. Dazu gibt man 1.5 mg Palladium auf Aktivkohle
 (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei RT und Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird
 über vorgewaschenem Kieselgur filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum
 einrotiert.

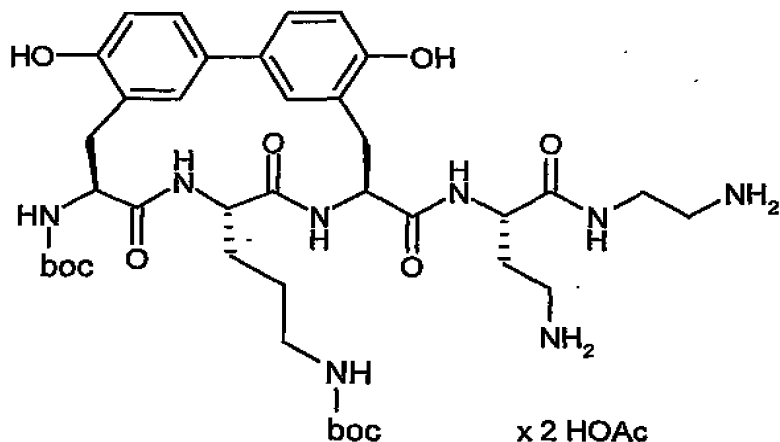
10 Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.48$ min.

MS (EI): $m/z = 827$ ($M - 2\text{HOAc} + \text{H}^+$)

Beispiel 207A

tert-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[[[(1*S*)-3-amino-1-[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]propyl]amino]-
 15 carbonyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo-
 [14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamate Bis(hydroacetat)



Es werden 29 mg (0.027 mmol) Benzyl-(2-{[(2*S*)-4-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-
 ({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-
 5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicos-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-
 8-yl]carbonyl}amino) butanoyl]amino}ethyl)carbamate (Beispiel 191A) in ein Gemisch aus 8 ml
 5 Essigsäure/Wasser/Ethanol 4:1:1 gegeben. Dazu gibt man 2.5 mg Palladium auf Aktivkohle
 (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei RT und Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird
 über vorgewaschenem Kieselgur filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum
 einrotiert.

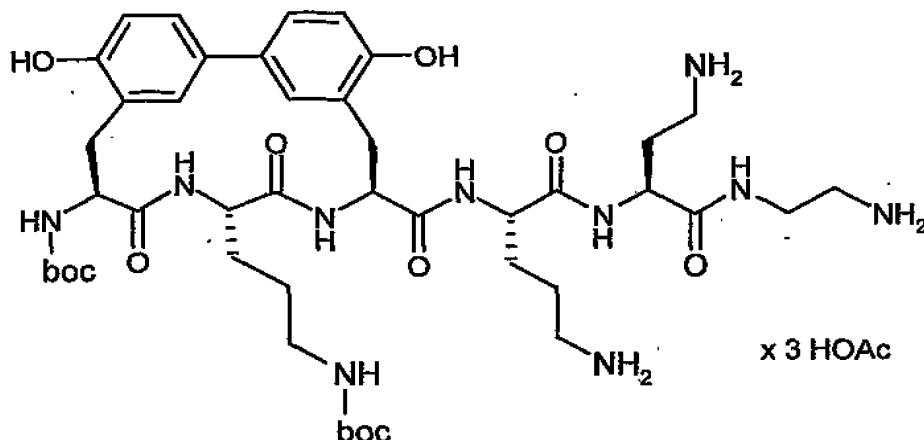
10 Ausbeute: 16 mg (74% d. Th.)

LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.48$ min.

MS (EI): $m/z = 799$ ($M - 2\text{HOAc} + \text{H}$)⁺

Beispiel 208A

tert-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-{{{(1*S*)-4-amino-1-{{{(1*S*)-3-amino-1-{[(2-aminoethyl)amino]-
 15 carbonyl}propyl)amino]carbonyl}butyl)amino]carbonyl}-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-
 dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicos-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-
 yl]propyl}carbamate Tris(hydroacetat)



Es werden 12 mg (0.009 mmol) Benzyl-{(3*S*)-3-{[(2*S*)-5-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}-2-
 5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-
 8-yl]carbonyl]amino)pentanoyl]amino}-4-[(2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}ethyl)amino]-4-
 oxobutyl}carbamat (Beispiel 192A) in ein Gemisch aus 8 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol 4:1:1
 gegeben. Dazu gibt man 1 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h
 bei RT und Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert,
 mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum einrotiert.

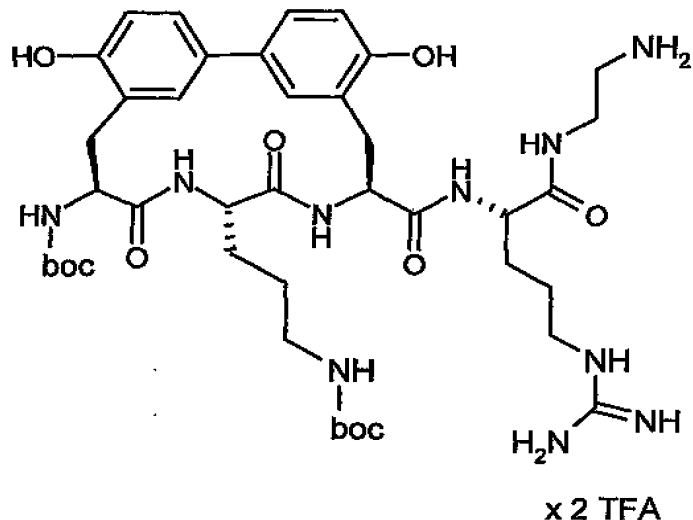
10 Ausbeute: 7 mg (84% d. Th)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.31$ min.

MS (EI): $m/z = 913$ (M-3HOAc+H)⁺

Beispiel 209A

15 *tert*-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-{{{(1*S*)-1-{[(2-aminoethyl)amino]carbonyl}-4-{[amino(imino)-
 methyl]amino} butyl)amino]carbonyl}-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-
 dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamat
 Di(hydrotrifluoracetat)



Es werden 13.4 mg (0.012 mmol) Benzyl-[(6*S*)-6-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl}carbonyl}amino)-7,12-dioxo-14-phenyl-13-oxa-2,8,11-triazatetradecan-1-imidoyl]carbamat (Beispiel 194A) in ein Gemisch aus 5 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol 4:1:1 gegeben. Dazu gibt man 1 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei RT und Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Das Zielprodukt wird durch präparative HPLC (Kromasil, Laufmittel Acetonitril/ 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95→95:5) gereinigt und in das Di(hydrotrifluoracetat) überführt.

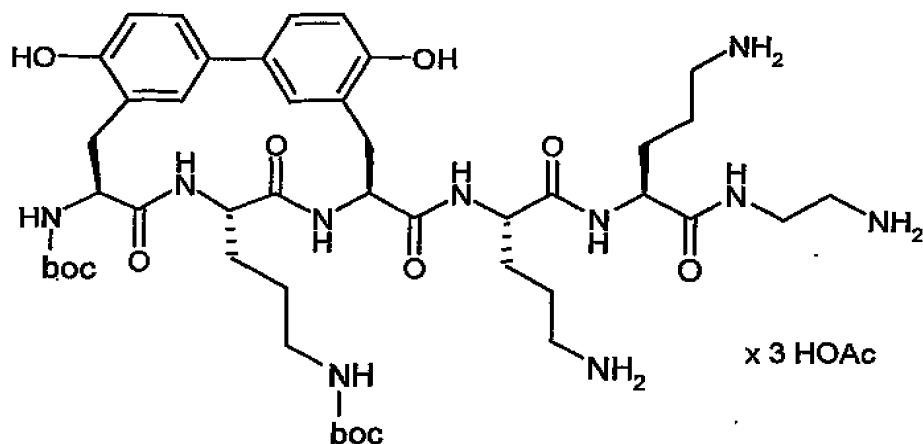
Ausbeute: 5.3 mg (41% d. Th)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.19$ min.

MS (EI): $m/z = 855$ (M-2TFA+H)⁺

Beispiel 210A

15 N^2 -{[(8S,11S,14S)-14-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}-L-ornithyl-N-(2-aminoethyl)-L-ornithinamid Tris(hydroacetat)



- Es werden 25 mg (0.02 mmol) der Verbindung von Beispiel 181A in ein Gemisch aus 8 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol 4:1:1 gegeben. Dazu gibt man 3 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 48 h bei RT und Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über
 5 vorgewaschenem Kieselgur filtriert, mit Ethanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 8.5 mg (41% d. Th)

LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.63$ min.

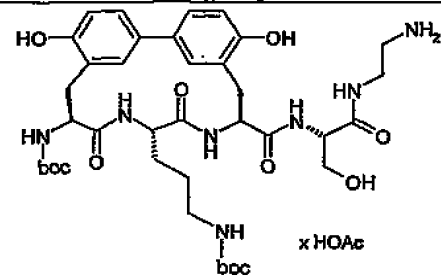
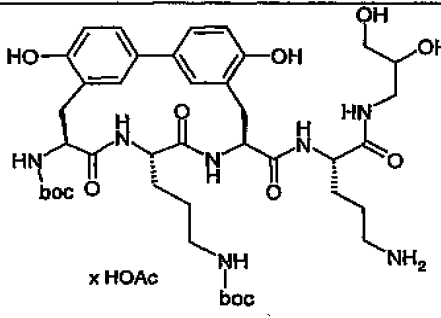
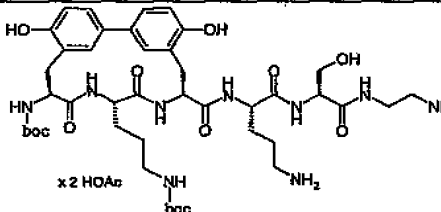
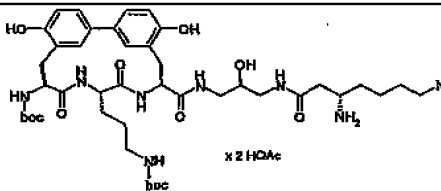
MS (EI): $m/z = 927$ ($M-3\text{HOAc}+H$)⁺

- 10 Analog zur Vorschrift des Beispiels 166A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 211A bis 215A aus den entsprechenden Edukten hergestellt.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
211A	29A und 159A		<p>LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.21$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 920$ ($M+H$)⁺</p>

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
212A	29A und 109A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.17$ min. MS (EI): $m/z = 978 (M+H)^+$
213A	29A und 165A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.42$ min. MS (EI): $m/z = 1168 (M+H)^+$
214A	29A und 161A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.48$ min. MS (EI): $m/z = 1139 (M+H)^+$
215A	29A und 163A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.98$ min. MS (EI): $m/z = 920 (M+H)^+$

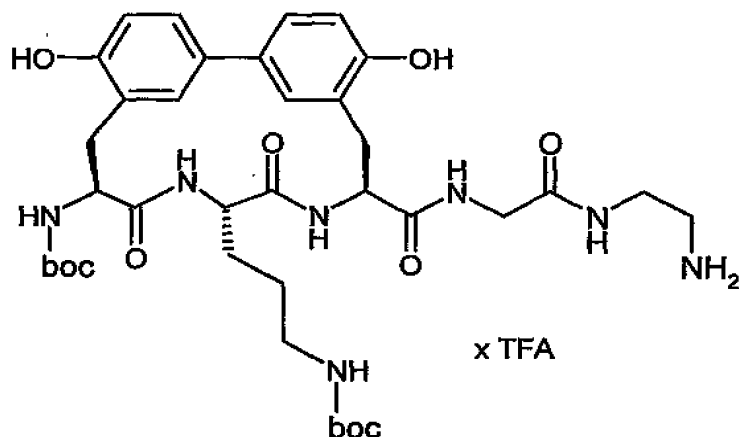
Analog zur Vorschrift des Beispiels 205A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 216A bis 220A aus den entsprechenden Edukten hergestellt.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
216A	211A		<p>LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.69$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 786$ ($M-HOAc+H$)⁺</p>
217A	212A		<p>LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.62$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 844$ ($M-HOAc+H$)⁺</p>
218A	213A		<p>LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.48$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 899$ ($M-2HOAc+H$)⁺</p>
219A	214A		<p>LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.30$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 869$ ($M-2HOAc-H$)⁻</p>

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
220A	215A		<p>LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.69$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 786$ (M-HOAc+H)⁺</p>

Beispiel 221A

tert-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[[{2-[(2-aminoethyl)amino]-2-oxoethyl}amino)carbonyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamat Hydrotrifluoracetat



45 mg (0.057 mmol) der Verbindung aus Beispiel 183A werden in 1 ml Ethan-1,2-diamin gelöst und nach Zugabe von 0.75 mg Kaliumcyanid 12 h bei RT geführt. Anschliessend wird mit 15 ml Wasser verdünnt und einmal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, die vereinten wässrigen Phasen werden im Vakuum zur Trochne eingedampft. Der Rückstand wird mit RP-HPLC gereinigt. (Kromasil 100C18, Laufmittel Acetonitril / Trifluoressigsäure (0.2%) 5:95 bis 95:5).

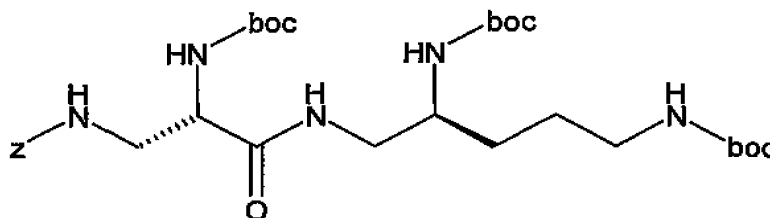
Ausbeute: 6.4 mg (15% d. Th.)

LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.69$ min.

15 MS (EI): $m/z = 756$ (M-TFA+H)⁺

Beispiel 222A

Benzyl-*tert*-butyl-[(2*S*)-3-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}amino)-3-oxopropan-1,2-diyl]biscarbamat



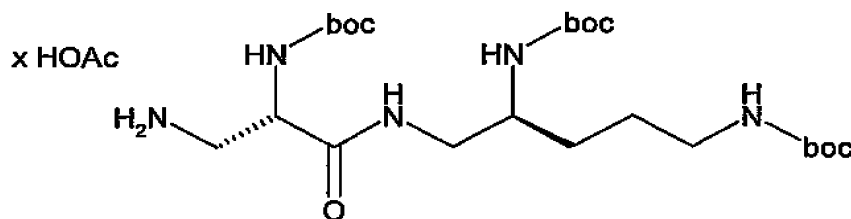
- 5 Unter Argon werden 0.208 g (0.40 mmol) 3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-alanin - *N*-Cyclohexylcyclohexanamin (1:1), 126 mg (0.40 mmol) *tert*-Butyl-[(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbamat (Beispiel 86A) und 0.21 ml Triethylamin (1.48 mmol) in 5 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 130 mg (0.68 mmol) EDC und 18 mg (0.13 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für
- 10 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird durch präparative HPLC (Kromasil, Laufmittel Acetonitril/ 0.25% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) aufgereinigt.
- 15 Ausbeute: 88 mg (35% d. Th.)

LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.65$ min.

MS (EI): $m/z = 638$ ($M+H$)⁺

Beispiel 223A

- tert*-Butyl-[(4*S*)-5-({(2*S*)-3-amino-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propanoyl}amino)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbamat Hydroacetat
- 20



Es werden 110 mg (0.172 mmol) Benzyl-*tert*-butyl-[(2*S*)-3-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]pentyl)amino)-3-oxopropan-1,2-diyl]biscarbat (Beispiel 222A) in 25 ml einer Mischung Eisessig/Wasser (4:1) gelöst. Dazu gibt man 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur
 5 filtriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

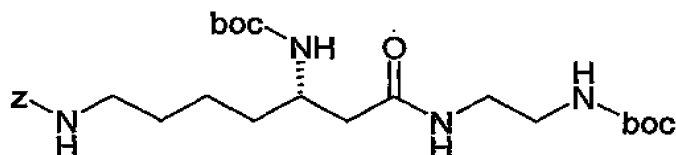
Ausbeute: 85 mg (93% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.67$ min.

MS (EI): $m/z = 503$ (M-HOAc+H)⁺

10 Beispiel 224A

Benzyl[(5*S*)-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-7-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino)-7-oxoheptyl]carbat



Unter Argon werden 1 g (2.54 mmol) (3*S*)-7-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]heptansäure, 406 mg (2.54 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbat und 0.96 ml Triethylamin (6.85 mmol) in 20 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 826 mg (4.3 mmol) EDC und 113 mg (0.84 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter
 15 Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

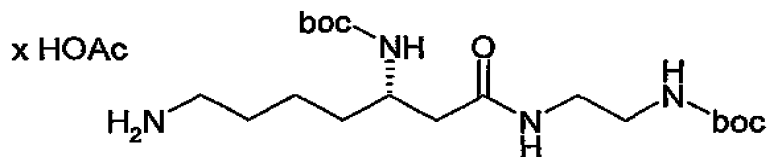
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.21$ min.

25 MS (EI): $m/z = 537$ (M+H)⁺

Beispiel 225A

tert-Butyl-((1*S*)-5-amino-1-{2-[(2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}ethyl)amino]-2-oxoethyl}pentyl)-carbamat Hydroacetat



- 5 Es werden 1.3 g (2.42 mmol) Benzyl-[(5*S*)-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-7-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino]-7-oxoheptyl]carbamate (Beispiel 224A) in 100 ml einer Mischung Eisessig/Wasser (4:1) gelöst. Dazu gibt man 70 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur
10 umgesetzt.

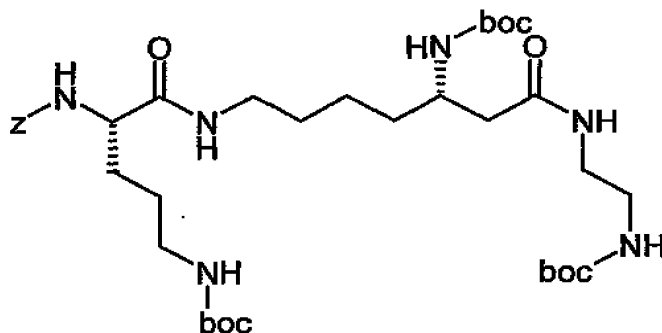
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.35$ min.

MS (EI): $m/z = 403$ (M-HOAc+H)⁺

Beispiel 226A

- 15 Benzyl-((1*S*,8*S*)-8-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17,17-dimethyl-2,10,15-trioxo-16-oxa-3,11,14-triazaoctadec-1-yl)carbamate



- Unter Argon werden 0.397 g (1.08 mmol) N^2 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^6 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin, 0.500 g (1.08 mmol) *tert*-Butyl-((1*S*)-5-amino-1-{2-[(2-{[(benzyloxy)carbonyl]amino}ethyl)amino]-2-oxoethyl}pentyl)carbamate (Beispiel 225A) und 0.56 ml Triethylamin (4.0 mmol) in
20 10 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 352 mg (1.84 mmol) EDC und

- 48.2 mg (0.36 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird per präparativer HPLC (Kromasil, Laufmittel Acetonitril/ 0.25% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) gereinigt.

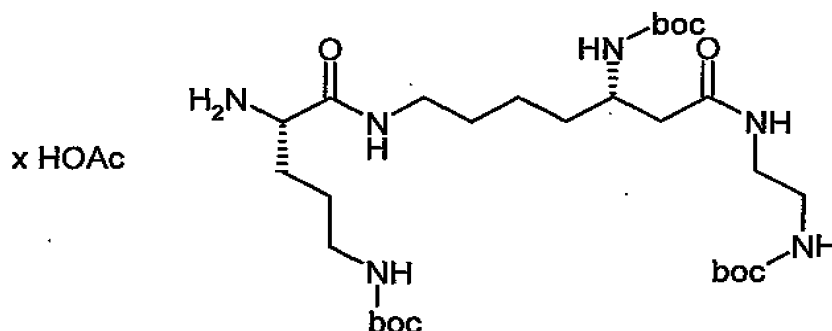
Ausbeute: 290 mg (36% d. Th.)

LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.30$ min.

MS (EI): $m/z = 751$ ($M+H$)⁺

10 Beispiel 227A

tert-Butyl-{{(4*S*,11*S*)-4-amino-11-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-20,20-dimethyl-5,13,18-trioxo-19-oxa-6,14,17-triazahenicos-1-yl}carbamat Hydroacetat



- Es werden 290 mg (0.390 mmol) Benzyl-((1*S*,8*S*)-8-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-17,17-dimethyl-2,10,15-trioxo-16-oxa-3,11,14-triazaoctadec-1-yl)-carbamate (Beispiel 226A) in 10 ml einer Mischung Eisessig/Wasser 4/1 gelöst. Dazu gibt man 75 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 15 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über einen Millipore-Filter filtriert und das Filtrat eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

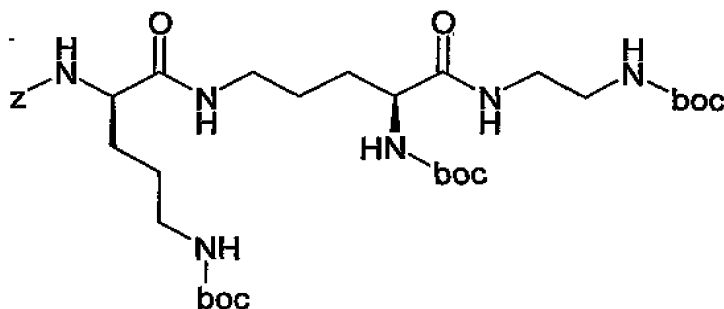
- 20 Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.72$ min.

MS (EI): $m/z = 617$ ($M-HOAc+H$)⁺

Beispiel 228A

N^5 -[N^2 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^5 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*D*-ornithyl]- N^2 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid



- 5 Unter Argon werden 286 mg (0.78 mmol) N^2 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^5 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*D*-ornithin und 439 mg (1.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 143A in 16 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 255 mg (1.33 mmol) EDC und 106 mg (0.78 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 48 h bei RT geführt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter
- 10 wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 0.1 N Salzsäure und Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingengt und der so erhaltene Feststoff ohne Reinigung weiter umgesetzt.

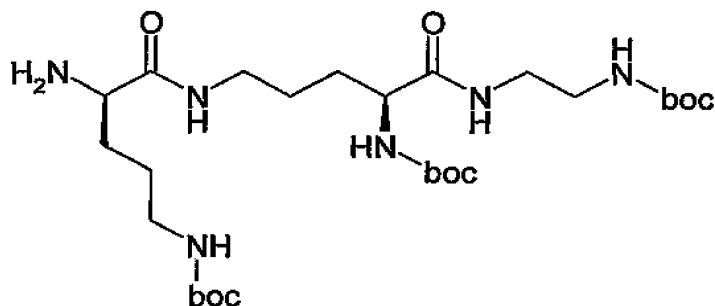
Ausbeute: 0.58 g (quant.)

LC-MS (Methode 17): R_t = 2.59 min.

- 15 MS (EI): m/z = 723 ($M+H$)⁺

Beispiel 229A

N^5 -[N^5 -(*tert*-Butoxycarbonyl)-*D*-ornithyl]- N^2 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid



0.58 g (0.80 mmol) der Verbindung aus Beispiel 228A werden in 27 ml Ethanol gelöst und mit 0.06 g (0.06 mmol) Pd/C versetzt. Man hydriert 12 h bei Normaldruck, filtriert über Celite und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Feststoff wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

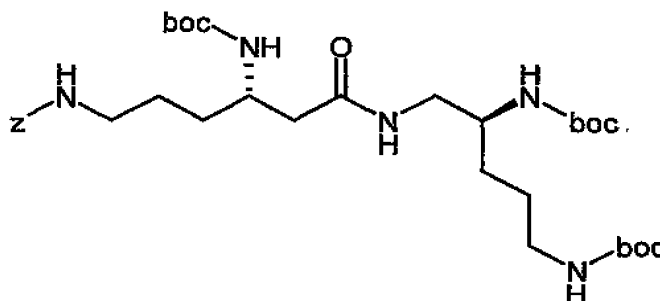
Ausbeute: 0.47 g (97% d. Th.)

5 LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.61$ min.

MS (EI): $m/z = 589$ ($M+H$)⁺

Beispiel 230A

Benzyl-1-((4*S*)-6-((2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-6-oxohexyl)carbamate



10

Unter Argon werden 0.1 g (0.263 mmol) (3S)-6-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexansäure (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 1477-1482) und 0.108 g (0.342 mmol) *tert*-Butyl-{{(4S)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbammat (Beispiel 86A) in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.066 g (0.342 mmol) EDC und 0.011 g (0.079 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

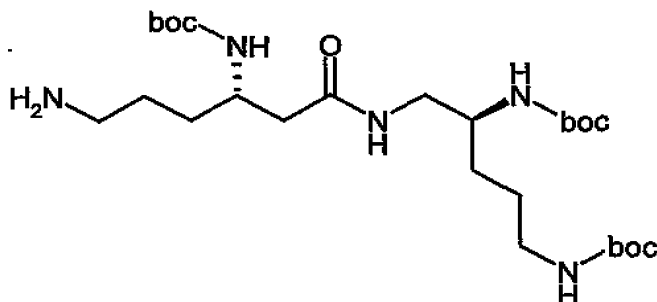
Ausbeute: 0.127 g (71% d. Th.)

LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.36$ min.

MS (EI): $m/z = 680$ ($M+H$)⁺

Beispiel 231A

tert-Butyl-1-[(1*S*)-4-amino-1-[2-({(2*S*)-2,5-bis[*tert*-butoxycarbonyl]amino}pentyl)amino)-2-oxoethyl]butyl]carbamate

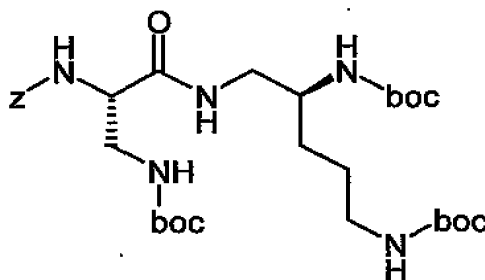


- 5 Zu einer Mischung aus 0.127 g (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 230A in 10 ml Ethanol gibt man 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.
- 10 Ausbeute: quant.

MS (EI): $m/z = 546$ ($M+H$)⁺

Beispiel 232A

Benzyl-*tert*-butyl[(2*S*)-3-({(2*S*)-2,5-bis[*tert*-butoxycarbonyl]amino}pentyl)amino)-3-oxopropan-1,2-diyl]biscarbamate



15

- Unter Argon werden 0.127 g (0.37 mmol) *N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-*L*-alanin und 0.193 g (0.49 mmol) *tert*-Butyl-1-[(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]pentyl]carbamate (Beispiel 86A) in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.093 g (0.49 mmol) EDC und 0.015 g (0.11 mmol) HOBT zugegeben. Es wird
- 20 langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und

der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird per präparativer HPLC (Kromasil, Laufmittel Acetonitril/ 0.25% wässrige Trifluoressigsäure 5:95
5 → 95:5) gereinigt.

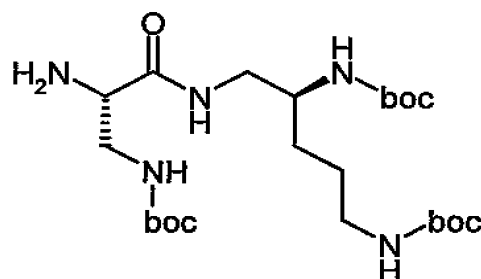
Ausbeute: 0.126 g (53% d. Th.)

LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.65$ min.

MS (EI): $m/z = 638$ ($M+H$)⁺

Beispiel 233A

- 10 *tert*-Butyl-[(2*S*)-2-amino-3-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}amino)-3-oxopropyl]carbamat



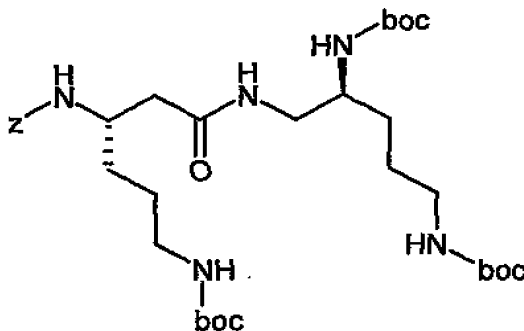
- 15 Zu einer Mischung aus 0.122 g (0.19 mmol) der Verbindung aus Beispiel 232A in 50 ml Ethanol gibt man 20 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 4 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

MS (EI): $m/z = 504$ ($M+H$)⁺

20 Beispiel 234A

Benzyl-[(1*S*)-1-[2-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}amino)-2-oxoethyl]-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl]carbamate



Unter Argon werden 0.1 g (0.26 mmol) (3*S*)-3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]hexansäure (*J. Med. Chem.* 2002, 45, 4246-4253) und 0.11 g (0.34 mmol) *tert*-Butyl-[(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbammat (Beispiel 86A) in 6 ml
 5 Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.065 g (0.34 mmol) EDC und 0.011 g (0.079 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum
 10 eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

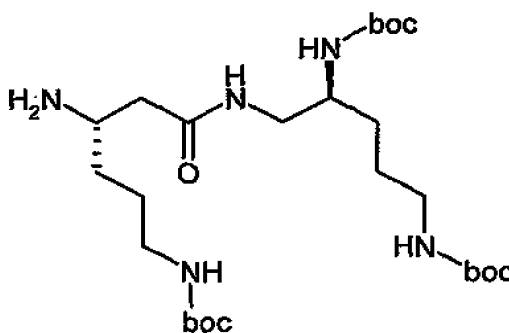
Ausbeute: 0.146 g (82% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.5$ min.

MS (EI): $m/z = 680$ ($M+H$)⁺

15 Beispiel 235A

tert-Butyl-[(4*S*)-4-amino-6-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl)amino)-6-oxohexyl]carbammat



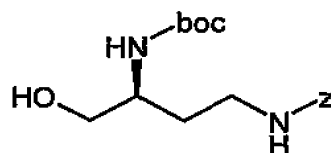
Zu einer Mischung aus 0.146 g (0.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 234A in 10 ml Ethanol gibt man 22 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: quant.

MS (EI): $m/z = 546$ ($M+H$)⁺

Beispiel 236A

Benzyl-((3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutyl)carbamate



10

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 83A aus 300 mg (0.85 mmol) (2*S*)-4-[[[(Benzyloxy)-carbonyl]amino]-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]butansäure in 10 ml Tetrahydrofuran mit 86 mg (0.85 mmol) 4-Methylmorpholin, 92 mg (0.85 mmol) Chlorameisensäureethylester und 1.7 ml (1.70 mmol) einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

15

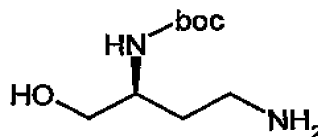
Ausbeute: 238 mg (82% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.83$ min.

MS (EI): $m/z = 339$ ($M+H$)⁺

Beispiel 237A

20 *tert*-Butyl [(1*S*)-3-amino-1-(hydroxymethyl)propyl]carbamate



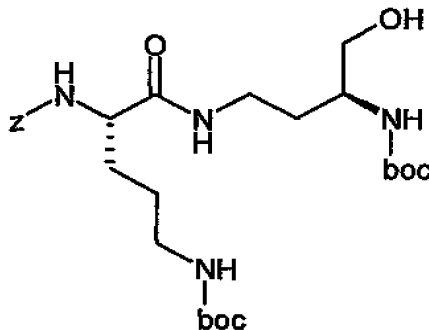
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 81A aus 237 mg (0.7 mmol) Benzyl-{{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutyl}carbamate (Beispiel 236A) in 50 ml Ethanol unter Zusatz von 23 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig).

Ausbeute: 177 mg (quant.)

- 5 MS (ESI): $m/z = 205$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 238A

Benzyl-{{(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[({(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutyl}amino)carbonyl]butyl}carbamate



- 10 Unter Argon werden 0.082 g (0.22 mmol) *N*²-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*⁵-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 0.059 g (0.29 mmol) Benzyl-{{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutyl}carbamate (Beispiel 237A) in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.056 g (0.29 mmol) EDC und 0.009 g (0.067 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und
- 15 der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

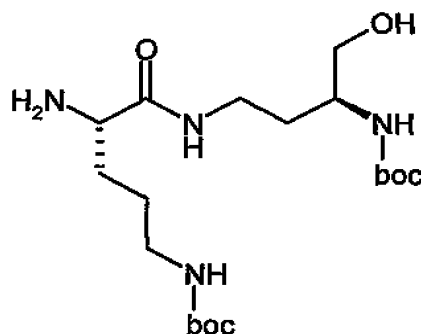
Ausbeute: 0.088 g, (72% d. Th.)

- 20 LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.04$ min.

MS (EI): $m/z = 553$ ($M+H$)⁺

Beispiel 239A

*N*⁵-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{(3*S*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxybutyl}-*L*-ornithinamid



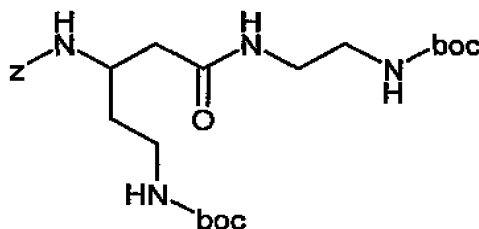
- 5 Zu einer Mischung aus 0.088 g (0.16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 238A in 10 ml Ethanol gibt man 17 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

- 10 Ausbeute: 0.064 g (96% d. Th.)

MS (EI): $m/z = 419$ ($M+H$)⁺

Beispiel 240A

Benzyl-*tert*-butyl-[5-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-5-oxopentan-1,3-diyl]-biscarbamat



15

- Unter Argon werden 0.20 g (0.55 mmol) 3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentansäure (*Bioorg. Chem. Med. Lett.* 2003, 13, 241-246) und 0.114 g (0.71 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbamat in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.136 g (0.71 mmol) EDC und 0.022 g (0.164 mmol) HOBt zugegeben. Es wird
20 langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und

der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird per präparativer HPLC (Kromasil, Laufmittel Acetonitril/ 0.25% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) gereinigt.

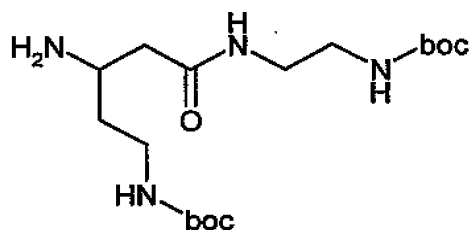
Ausbeute: 0.074 g (27% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.37$ min.

MS (EI): $m/z = 509$ ($M+H$)⁺

Beispiel 241A

10 *tert*-Butyl-[3-amino-5-(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)amino)-5-oxopentyl]carbamate



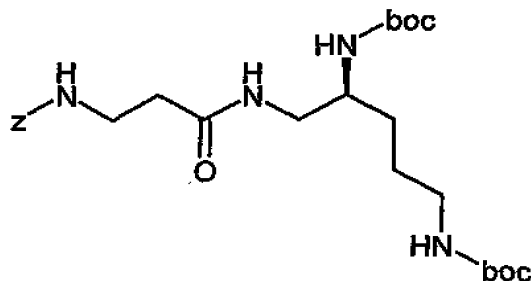
Zu einer Mischung aus 0.074 g (0.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 240A in 10 ml Ethanol gibt man 15 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 0.050 g (92% d. Th.)

MS (EI): $m/z = 375$ ($M+H$)⁺

Beispiel 242A

20 Benzyl-[3-({(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl} amino)-3-oxopropyl]carbamate



Unter Argon werden 0.10 g (0.45 mmol) *N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-beta-alanin und 0.185 g (0.58 mmol) *tert*-Butyl-[(4*S*)-5-amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbamate (Beispiel 86A) in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.112 g (0.58 mmol) EDC und 0.018 g (0.134 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT geführt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

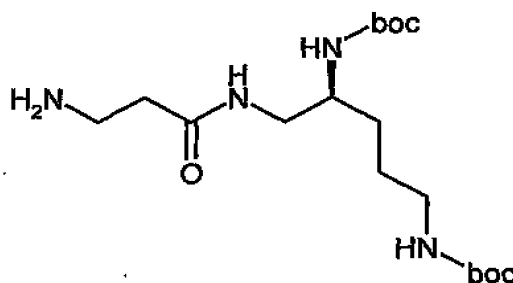
Ausbeute: 0.215 g (92% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.19$ min.

MS (EI): $m/z = 523$ ($M+H$)⁺

Beispiel 243A

tert-Butyl-[(4*S*)-5-[(3-aminopropanoyl)amino]-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]carbamate



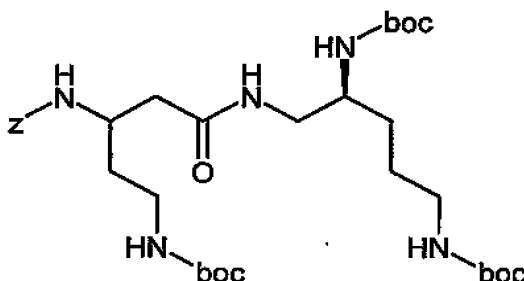
Zu einer Mischung aus 0.215 g (0.41 mmol) der Verbindung aus Beispiel 242A in 10 ml Ethanol gibt man 40 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 0.160 g (quant.)

MS (EI): $m/z = 389$ ($M+H$)⁺

Beispiel 244A

5 Benzyl-*tert*-butyl-[5-({(2*S*)-2,5-bis[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}amino)-5-oxopentan-1,3-diyl]biscarbat



Unter Argon werden 0.146 g (0.40 mmol) 3-[[*(Benzyloxy)*carbonyl]amino]-5-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]pentansäure und 0.164 g (0.52 mmol) *tert*-Butyl-{{(4*S*)-5-amino-4-[[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}carbat (Beispiel 86A) in 8 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C
 10 (Eisbad) werden dann 0.10 g (0.52 mmol) EDC und 0.009 g (0.12 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird
 15 im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

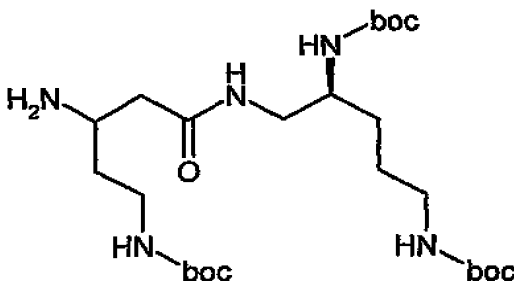
Ausbeute: 0.232 g, (87% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.73$ min.

MS (EI): $m/z = 666$ ($M+H$)⁺

Beispiel 245A

20 *tert*-Butyl-[3-amino-5-({(2*S*)-2,5-bis[*(tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl}amino)-5-oxopentyl]-carbat



Zu einer Mischung aus 0.232 g (0.35 mmol) der Verbindung aus Beispiel 244A in 10 ml Ethanol gibt man 35 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum
 5 eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

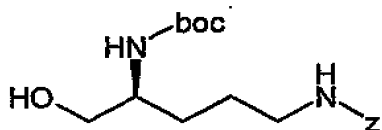
Ausbeute: 0.175 g (94% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.8$ min.

MS (EI): $m/z = 532$ ($M+H$)⁺

10 Beispiel 246A

Benzyl-((4S)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-hydroxypentyl)carbamate

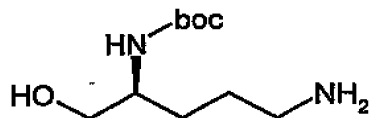


Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 83A aus 1.0 g (2.73 mmol) *N*⁵-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin in 35 ml Tetrahydrofuran mit 0.276 g (2.73 mmol) 4-
 15 Methylmorpholin, 0.296 g (2.73 mmol) Chlorameisensäureethylester und 5.5 ml (5.5 mmol) einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Das Produkt wird per präparativer HPLC (Kromasil, Laufmittel Acetonitril/ 0.25% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 0.398 g (41% d. Th.)

20 LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.84$ min.

MS (EI): $m/z = 354$ ($M+H$)⁺

Beispiel 247A*tert*-Butyl-[(1*S*)-4-amino-1-(hydroxymethyl)butyl]carbamate

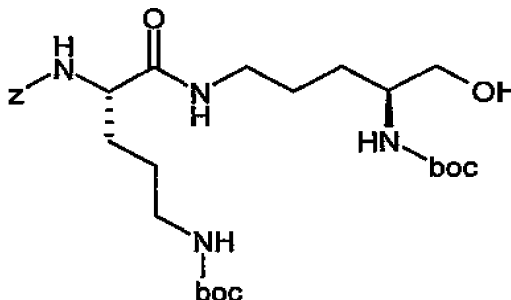
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 81A aus 0.232 g (0.66 mmol) Benzyl-[(4*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-hydroxypentyl]carbamate (Beispiel 246A) in 50 ml Ethanol unter Zusatz von 23 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig).

Ausbeute: 135 mg (94% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 219$ ($M+H$)⁺.

Beispiel 248A

- 10 Benzyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-[(4*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-hydroxypentyl]amino]carbonyl]butyl]carbamate



- Unter Argon werden 0.155 g (0.42 mmol) *N*²-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*⁵-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 0.12 g (0.55 mmol) *tert*-Butyl-[(1*S*)-4-amino-1-(hydroxymethyl)butyl]carbamate (Beispiel 247A) in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.105 g (0.55 mmol) EDC und 0.017 g (0.13 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT geführt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der verbleibende Feststoff wird per präparativer HPLC (Kromasil, Laufmittel Acetonitril/ 0.25% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) gereinigt.

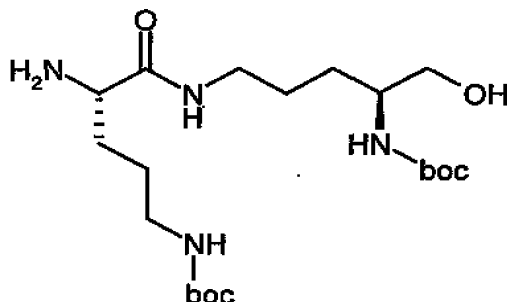
Ausbeute: 0.164 g (69% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.05$ min.

MS (EI): $m/z = 567$ ($M+H$)⁺

Beispiel 249A

5 *N*⁵-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-{[(4*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-hydroxypentyl]-*L*-ornithinamid



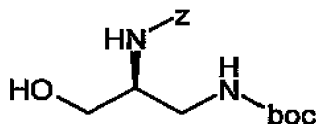
10 Zu einer Mischung aus 0.164 g (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 248A in 10 ml Ethanol gibt man 30 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 0.125 g (quant.)

MS (EI): $m/z = 433$ ($M+H$)⁺

Beispiel 250A

15 Benzyl-*tert*-butyl-[(2*S*)-3-hydroxypropan-1,2-diyl]biscarbat



20 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 83A aus 0.40 g (1.18 mmol) *N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-*L*-alanin in 20 ml Tetrahydrofuran mit 0.12 g (1.18 mmol) 4-Methylmorpholin, 0.13 g (1.18 mmol) Chlorameisensäureethylester und 2.4 ml (2.4 mmol) einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran. Das Produkt wird per präparativer HPLC (Kromasil, Laufmittel Acetonitril/ 0.25% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) gereinigt.

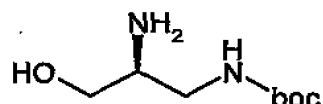
Ausbeute: 0.193 g (50% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.79$ min.

MS (EI): $m/z = 325$ (M+H)⁺

Beispiel 251A

5 *tert*-Butyl-[(2*S*)-2-amino-3-hydroxypropyl]carbamate



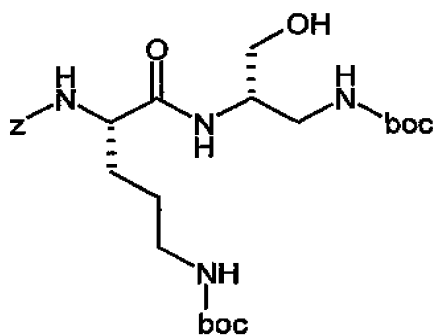
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 81A aus 0.193 g (0.59 mmol) Benzyl-*tert*-butyl-[(2*S*)-3-hydroxypropan-1,2-diyl]biscarbamat (Beispiel 250A) in 10 ml Ethanol unter Zusatz von 23 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig).

10 Ausbeute: 112 mg (99% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 191$ (M+H)⁺.

Beispiel 252A

Benzyl-[(1*S*)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-({[(1*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino}carbonyl)butyl]carbamate



15

Unter Argon werden 0.18 g (0.49 mmol) *N*²-[(Benzyloxy)carbonyl]-*N*⁵-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 0.122 g (0.64 mmol) *tert*-Butyl-[(2*S*)-2-amino-3-hydroxypropyl]carbamate (Beispiel 251A) in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.123 g (0.64 mmol) EDC und 0.02 g (0.15 mmol) HOBT zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-

20

und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird per präparativer HPLC (Kromasil, Laufmittel Acetonitril/ 0.25% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) gereinigt.

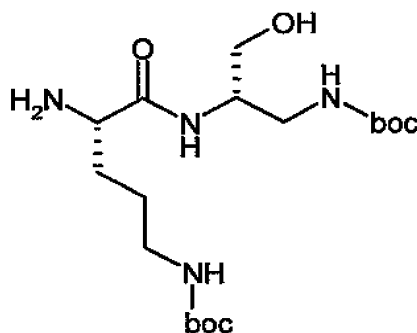
Ausbeute: 0.216 g (81% d. Th.)

5 LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.07$ min.

MS (EI): $m/z = 539$ ($M+H$)⁺

Beispiel 253A

*N*⁵-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-[(1*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(hydroxymethyl)ethyl]-*L*-ornithinamid



10

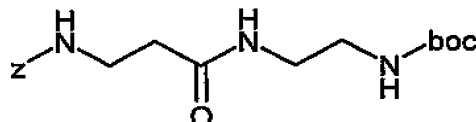
Zu einer Mischung aus 0.216 g (0.40 mmol) der Verbindung aus Beispiel 252A in 10 ml Ethanol gibt man 40 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung
15 umgesetzt.

Ausbeute: quant.

MS (EI): $m/z = 405$ ($M+H$)⁺

Beispiel 254A

Benzyl-[3-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-3-oxopropyl]carbamat



20

- Unter Argon werden 0.20 g (0.90 mmol) *N*-[(Benzyloxy)carbonyl]-beta-alanin und 0.187 g (1.17 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbamate in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 0.223 g (1.17 mmol) EDC und 0.036 g (0.27 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT geführt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und
- 5 der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

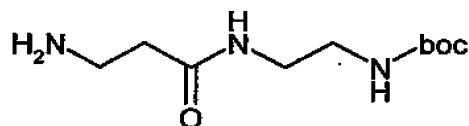
Ausbeute: 0.30 g (82% d. Th.)

- 10 LC-MS (Methode 19): $R_t = 1.93$ min.

MS (EI): $m/z = 366$ ($M+H$)⁺

Beispiel 255A

N-{2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]ethyl}-beta-alaninamid



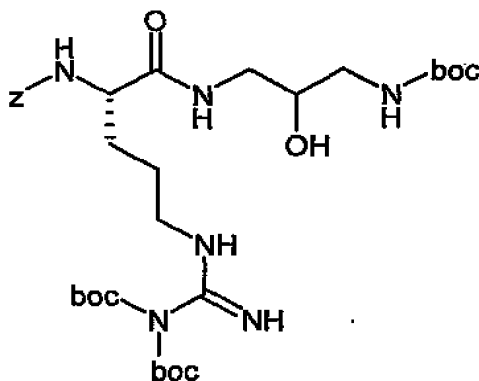
- 15 Zu einer Mischung aus 0.30 g (0.82 mmol) der Verbindung aus Beispiel 254A in 10 ml Ethanol gibt man 80 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

- 20 Ausbeute: 0.190 g (quant.)

MS (EI): $m/z = 232$ ($M+H$)⁺

Beispiel 256A

di-*tert*-Butyl-((6*S*)-6-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-10-hydroxy-15,15-dimethyl-7,13-dioxo-14-oxa-2,8,12-triazahexadecan-1-imido]imidodicarbonat



Unter Argon werden 0.30 g (0.49 mmol) N^2 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^5 -[[bis(*tert*-butoxycarbonyl)-amino](imino)methyl]-*L*-ornithin - Cyclohexanamin (1:1) und 0.12 g (0.64 mmol) *tert*-Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)carbamat in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden
 5 dann 0.123 g (0.64 mmol) EDC und 0.02 g (0.15 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über
 10 Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird per präparativer HPLC (Kromasil, Laufmittel Acetonitril/ 0.25% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) gereinigt.

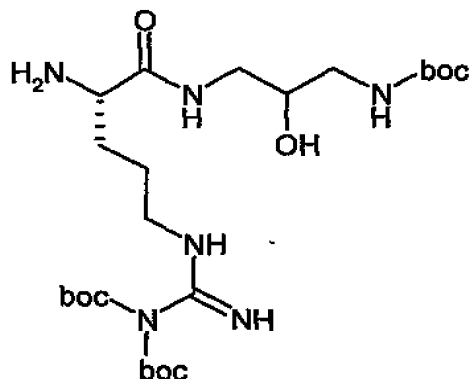
Ausbeute: 0.183 g (54% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): R_t = 2.58 min.

MS (EI): m/z = 681 ($M+H$)⁺

15 **Beispiel 257A**

N^5 -[[bis(*tert*-Butoxycarbonyl)amino](imino)methyl]-*N*-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}-*L*-ornithinamid



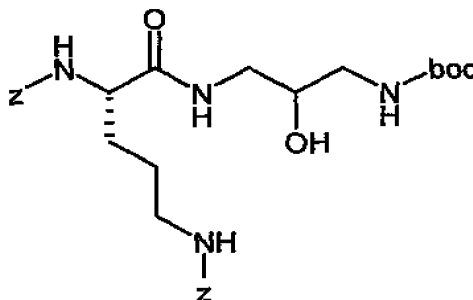
Zu einer Mischung aus 0.182 g (0.27 mmol) der Verbindung aus Beispiel 256A in 10 ml Ethanol gibt man 28 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum
 5 eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Ausbeute: 0.138 g (94% d. Th.)

MS (EI): $m/z = 547$ ($M+H$)⁺

Beispiel 258A

- 10 Benzyl-{{(1*S*)-4-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-1-[[{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl]amino)carbonyl]butyl}carbamate



- Unter Argon werden 0.20 g (0.50 mmol) *N*²,*N*⁵-Bis[(benzyloxy)carbonyl]-*L*-ornithin und 0.124 g (0.65 mmol) *tert*-Butyl-(3-amino-2-hydroxypropyl)carbamate in 6 ml Dimethylformamid gelöst. Bei
 15 0°C (Eisbad) werden dann 0.124 g (0.65 mmol) EDC und 0.02 g (0.15 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen,

über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

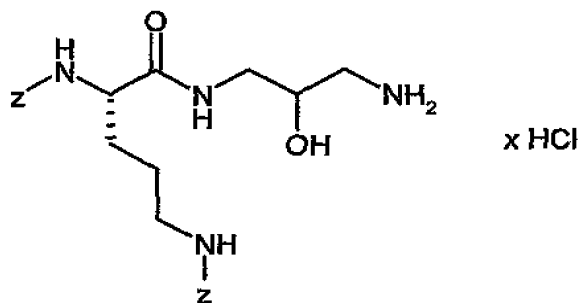
Ausbeute: 0.245 g (86% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.15$ min.

5 MS (EI): $m/z = 573$ ($M+H$)⁺

Beispiel 259A

Benzyl-((4*S*)-5-[(3-amino-2-hydroxypropyl)amino]-4-[[benzyloxy]carbonyl]amino)-5-oxopentyl)carbamate Hydrochlorid



- 10 Eine Lösung von 0.263 g (0.46 mmol) der Verbindung aus Beispiel 258A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 6.8 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 2 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 0.205 g (88% d. Th.)

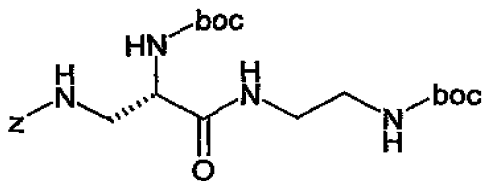
- 15 LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.47$ min.

MS (EI): $m/z = 473$ ($M-HCl+H$)⁺

Beispiel 260A

Benzyl-[(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-3-oxopropyl]carbamate

- 209 -



Unter Argon werden 0.50 g (0.96 mmol) 3-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-alanin - *N*-Cyclohexylcyclohexanamin (1:1) und 0.154 g (0.96 mmol) *tert*-Butyl-(2-aminoethyl)carbamate in 10 ml Dimethylformamid und 0.5 ml Triethylamin gelöst. Bei 0°C
 5 (Eisbad) werden dann 0.314 g (1.64 mmol) EDC und 0.043 g (0.32 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Feststoff wird
 10 im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

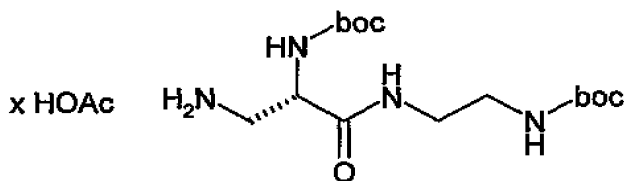
Ausbeute: 0.41 g (88% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.17$ min.

MS (EI): $m/z = 481$ ($M+H$)⁺

Beispiel 261A

15 3-Amino-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-alaninamid
 Hydroacetat



Zu einer Mischung aus 0.41 g (0.847 mmol) der Verbindung aus Beispiel 260A in 80 ml Essigsäure/Ethanol/Wasser (4:1:1) gibt man 50 mg Palladium auf Aktivkohle (10%ig) und hydriert
 20 anschließend 12 h bei Normaldruck. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgur filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

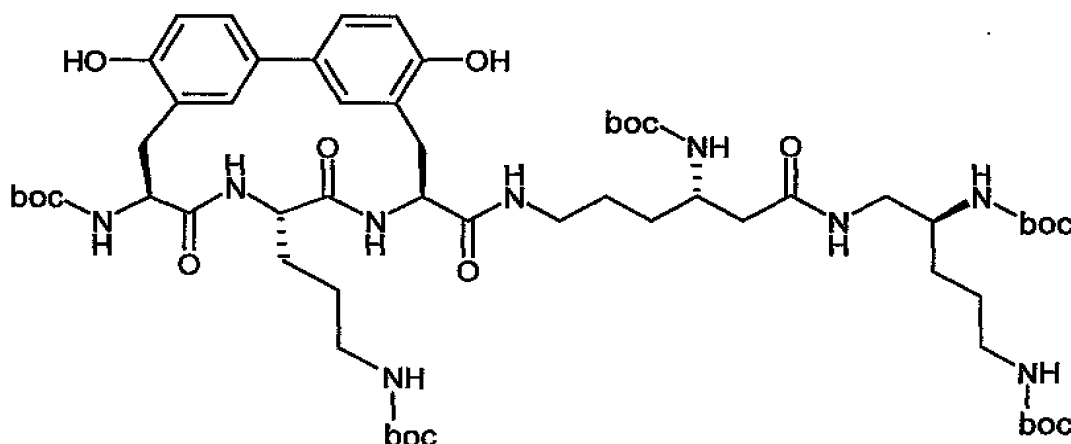
Ausbeute: quant.

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.09$ min.

MS (EI): $m/z = 347$ ($M - \text{HOAc} + \text{H}$)⁺

Beispiel 262A

tert-Butyl-3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[(6*S*,11*S*)-6,11-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-18,18-dimethyl-8,16-dioxo-17-oxa-2,9,15-triazanonadecan-1-oyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamate



Unter Argon werden 20 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A und 22 mg (0.04 mmol) *tert*-Butyl-[(1*S*)-4-amino-1-[2-[(2*S*)-2,5-bis[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]pentyl]amino)-2-oxoethyl]butyl}carbamate (Beispiel 231A) in 1 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 7.6 mg (0.04 mmol) EDC und 1.24 mg (0.009 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 12 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Wasser verrührt. Der verbleibende Feststoff wird abgesaugt und chromatographisch (Sephadex LH20, Laufmittel: Methanol / Essigsäure (0.25%)) gereinigt.

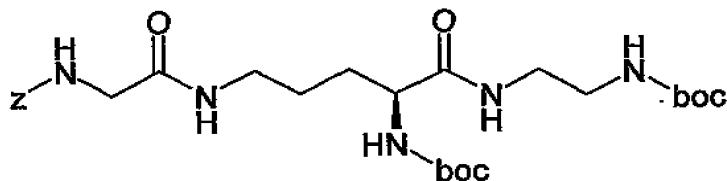
Ausbeute: 25.4 mg (70% d. Th.)

LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.81$ min.

MS (EI): $m/z = 1184$ ($M + \text{H}$)⁺

Beispiel 263A

*N*⁵-{*N*-[(Benzyloxy)carbonyl]glycyl}-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid



- Unter Argon werden 300 mg (1.43 mmol) *N*-[(Benzyloxy)carbonyl]glycin und 830 mg (2.15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 143A in 28 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 467 mg (2.44 mmol) EDC und 194 mg (1.43 mmol) HOBt zugegeben. Es wird
- 5 langsam auf RT erwärmt und für 48 h bei RT geführt. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 0.1 N Salzsäure und Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingeeengt und der so erhaltene Feststoff ohne Reinigung weiter umgesetzt.

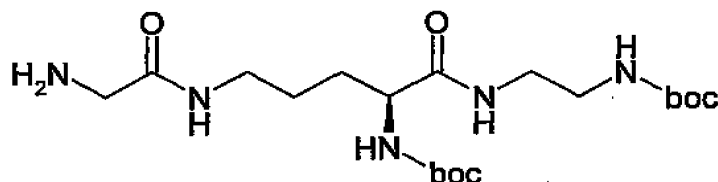
Ausbeute: quant.

- 10 LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.98$ min.

MS (EI): $m/z = 566$ ($M+H$)⁺

Beispiel 264A

*N*⁵-Glycyl-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid



- 15 1030 mg (1.82 mmol) der Verbindung aus Beispiel 263A werden in 60 ml Ethanol gelöst und mit 100 mg (0.09 mmol) Pd/C (10%ig) versetzt. Man hydriert über Nacht bei Normaldruck, filtriert über Celite und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Feststoff wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

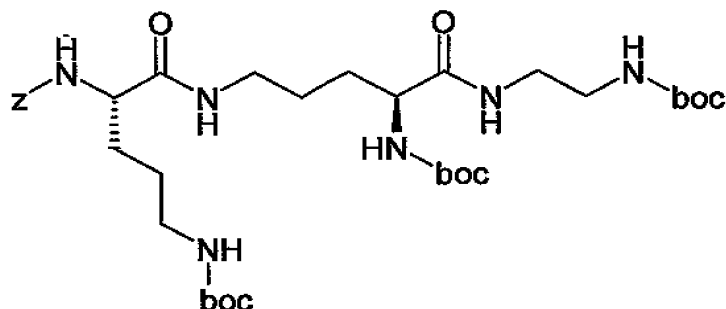
Ausbeute: 693 mg (84% d. Th.)

- 20 LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.41$ min.

MS (EI): $m/z = 432$ ($M+H$)⁺

Beispiel 265A

N^5 -[N^2 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^5 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithyl]- N^2 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid



- 5 Unter Argon werden 1.95 g (5.31 mmol) N^2 -[(Benzyloxy)carbonyl]- N^5 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-ornithin und 3.12 g (7.97 mmol) der Verbindung aus Beispiel 143A in 100 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 1.73 g (9.03 mmol) EDC und 0.72 g (5.31 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 48 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter
- 10 wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 0.1 N Salzsäure und Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingengt und der so erhaltene Feststoff ohne Reinigung weiter umgesetzt.

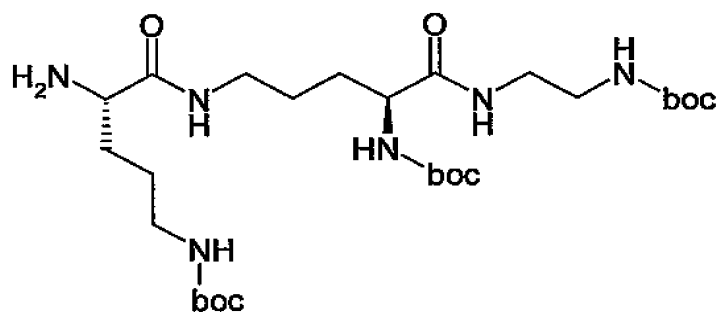
Ausbeute: 4.23 g (96% d. Th.)

LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.19$ min.

- 15 MS (EI): $m/z = 723$ ($M+H$)⁺

Beispiel 266A

N^5 -[N^5 -(*tert*-Butoxycarbonyl)-*L*-ornithyl]- N^2 -(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid



4.23 g (5.09 mmol) der Verbindung aus Beispiel 265A werden in 250 ml Ethanol gelöst und mit 0.42 g (0.39 mmol) Pd/C (10%ig) versetzt. Man hydriert 6 h bei Normaldruck, filtriert über Celite und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Feststoff wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

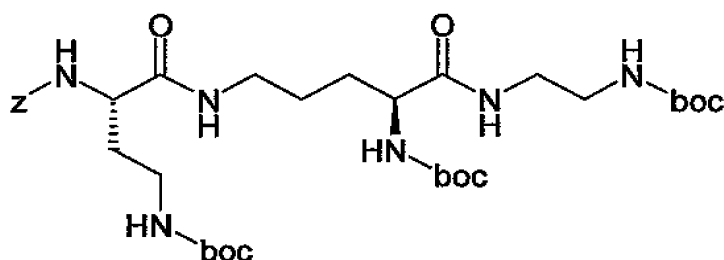
5 Ausbeute: 2.4 g (72% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.31$ min.

MS (EI): $m/z = 589$ ($M+H$)⁺

Beispiel 267A

10 Benzyl-((1*S*,7*S*)-7-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-15,15-dimethyl-2,8,13-trioxo-14-oxa-3,9,12-triazahexadec-1-yl)carbamate



15 Unter Argon werden 250 mg (0.71 mmol) (2*S*)-2-[[[(Benzyloxy)carbonyl]amino]-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butansäure und 410 mg (1.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 143A in 14 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 0°C (Eisbad) werden dann 231 mg (1.21 mmol) EDC und 96 mg (0.71 mmol) HOBt zugegeben. Es wird langsam auf RT erwärmt und für 48 h bei RT gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 0.1 N Salzsäure und Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingengt und der so erhaltene Feststoff ohne Reinigung weiter umgesetzt.

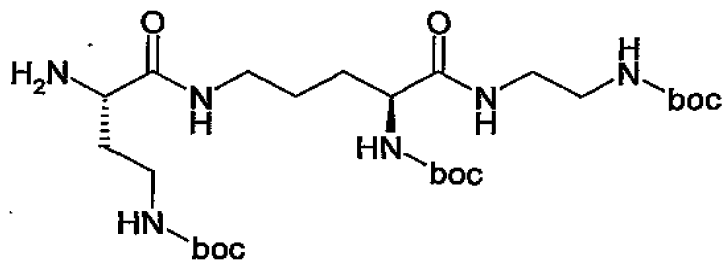
20 Ausbeute: 355 mg (66% d. Th.)

LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.32$ min.

MS (EI): $m/z = 709$ ($M+H$)⁺

Beispiel 268A

*N*⁵-{(2*S*)-2-Amino-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butanoyl}-*N*²-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-{2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}-*L*-ornithinamid



- 5 355 mg (0.5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 267A werden in 17 ml Ethanol gelöst und mit 36 mg (0.03 mmol) Pd/C (10%ig) versetzt. Man hydriert über Nacht bei Normaldruck, filtriert über Celite und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Feststoff wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

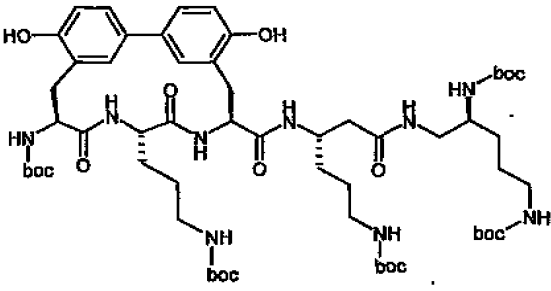
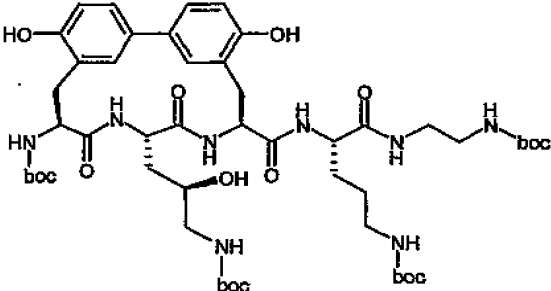
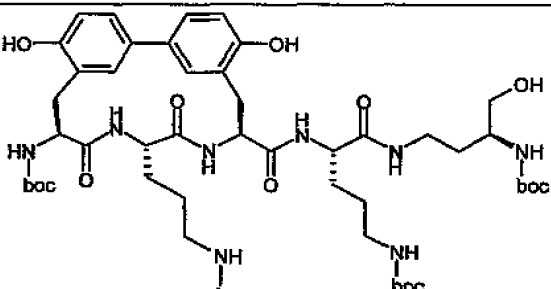
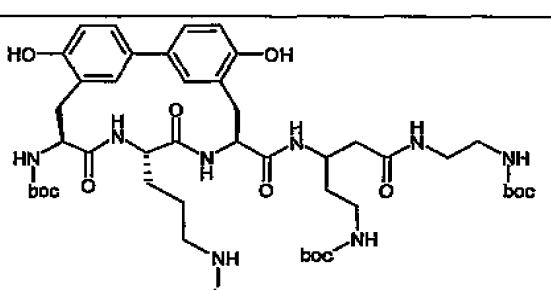
Ausbeute: 304 mg (82% d. Th.)

- 10 LC-MS (Methode 17): $R_t = 1.64$ min.

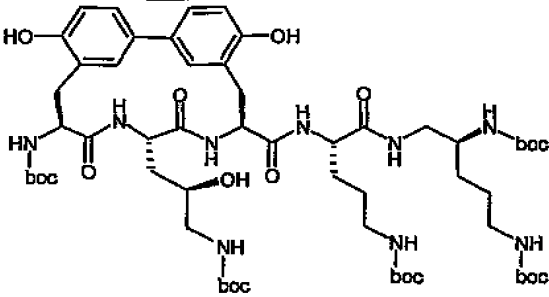
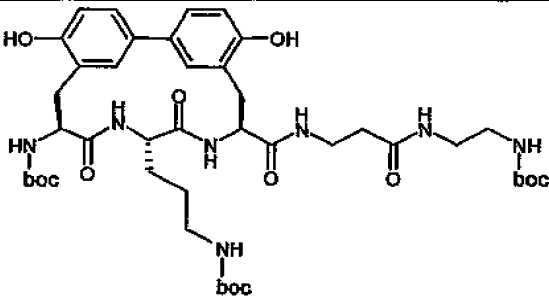
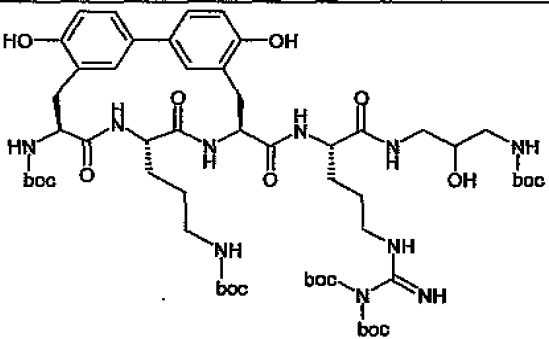
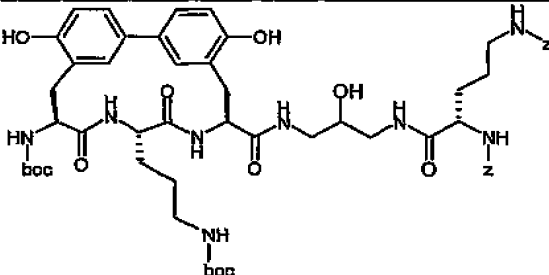
MS (EI): $m/z = 575$ ($M+H$)⁺

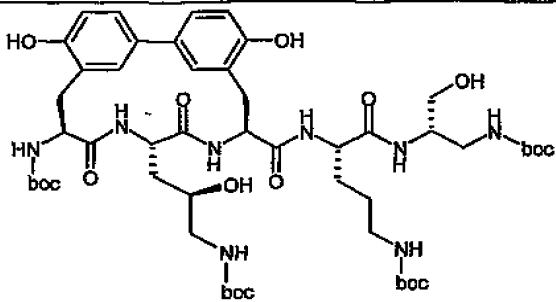
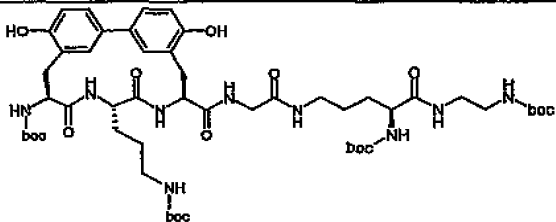
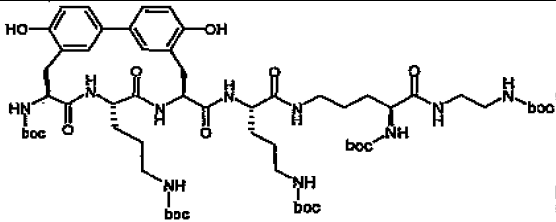
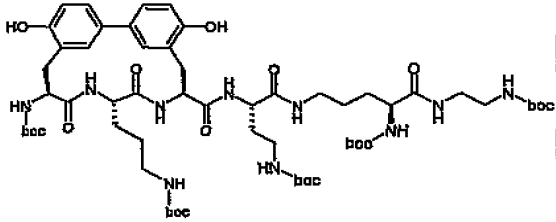
Analog zur Vorschrift des Beispiels 262A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 269A bis 286A hergestellt.

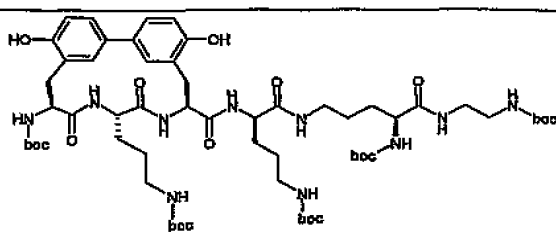
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
269A	233A + 29A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.69$ min. MS (EI): $m/z = 1142$ ($M+H$) ⁺ .

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
270A	235A + 29A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.55$ min. MS (EI): $m/z = 1184$ ($M+H$) ⁺ .
271A	81A + 65A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.52$ min. MS (EI): $m/z = 1029$ ($M+H$) ⁺ .
272A	239A + 29A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.32$ min. MS (EI): $m/z = 1057$ ($M+H$) ⁺ .
273A	241A + 29A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.28$ min. MS (EI): $m/z = 1013$ ($M+H$) ⁺ .

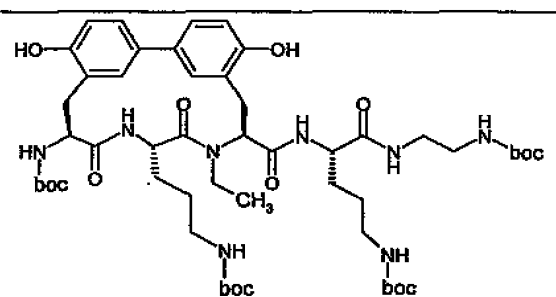
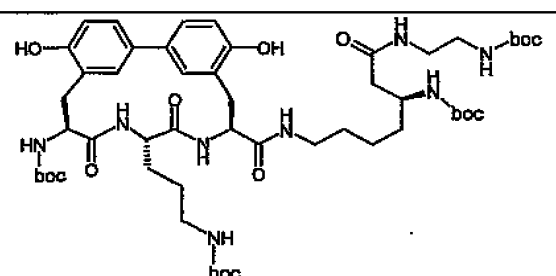
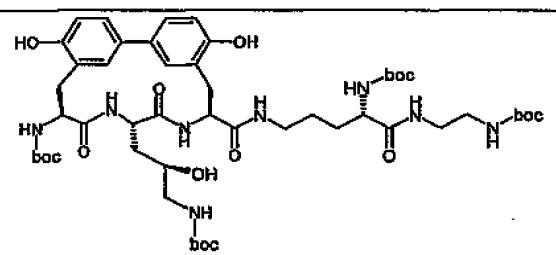
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
274A	243A + 29A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.31$ min. MS (EI): $m/z = 1027$ ($M+H$) ⁺ .
275A	245A + 29A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.36$ min. MS (EI): $m/z = 1170$ ($M+H$) ⁺ .
276A	249A + 29A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.30$ min. MS (EI): $m/z = 1171$ ($M+H$) ⁺ .
277A	253A + 29A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.14$ min. MS (EI): $m/z = 1043$ ($M+H$) ⁺ .

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
278A	120A + 65A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.51$ min. MS (EI): $m/z = 1186$ ($M+H$) ⁺ .
279A	255A + 29A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.04$ min. MS (EI): $m/z = 870$ ($M+H$) ⁺ .
280A	257A + 29A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.64$ min. MS (EI): $m/z = 1185$ ($M+H$) ⁺ .
281A	259A + 29A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.62$ min. MS (EI): $m/z = 1111$ ($M+H$) ⁺ .

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
282A	253A + 65A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.25$ min. MS (EI): $m/z = 1059$ ($M+H$) ⁺ .
283A	29A + 264A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.46$ min. MS (EI): $m/z = 1070$ ($M+H$) ⁺ .
284A	29A + 266A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.64$ min. MS (EI): $m/z = 1227$ ($M+H$) ⁺ .
285A	29A + 268A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.68$ min. MS (EI): $m/z = 1213$ ($M+H$) ⁺ .

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
286A	29A + 229A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.66$ min. MS (EI): $m/z = 1227$ ($M+H$) $^+$.

Analog zur Vorschrift des Beispiels 178A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 287A bis 293A hergestellt.

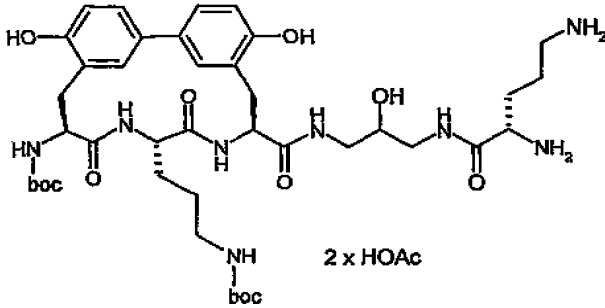
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
287A	170A + 81A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.69$ min. MS (EI): $m/z = 1041$ ($M+H$) $^+$.
288A	29A + 225A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.50$ min. MS (EI): $m/z = 1041$ ($M+H$) $^+$.
289A	143A + 65A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.39$ min.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
290A	52A + 223A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.73$ min. MS (EI): $m/z = 1173$ ($M+H$) ⁺ .
291A	29A + 223A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 2.71$ min. MS (EI): $m/z = 1142$ ($M+H$) ⁺ .
292A	261A + 52A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.42$ min. MS (EI): $m/z = 1015$ ($M+H$) ⁺ .
293A	261A + 29A		LC-MS (Methode 19): $R_t = 2.42$ min. MS (EI): $m/z = 985$ ($M+H$) ⁺ .

Analog zur Vorschrift des Beispiels 171A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 294A bis 297A hergestellt.

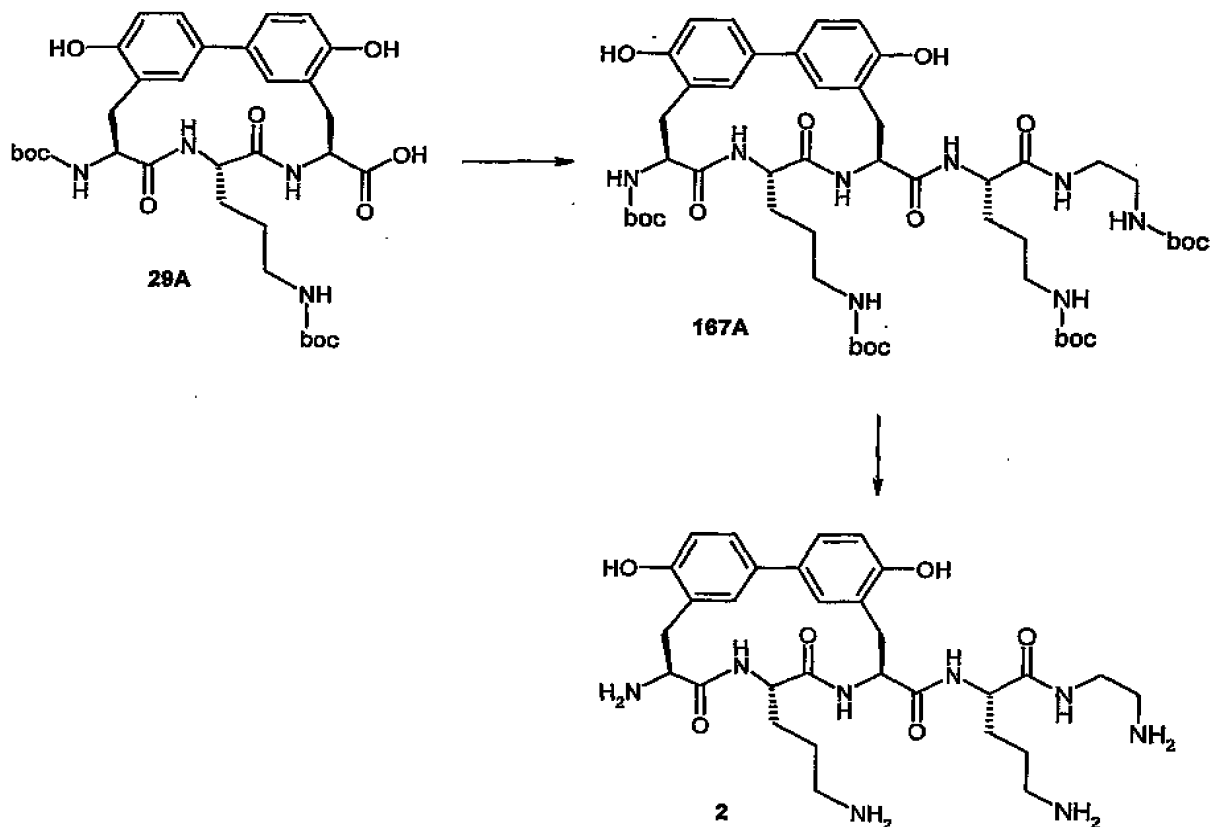
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
294A	227A + 29A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.47$ min. MS (EI): $m/z = 1255$ $(M+H)^+$.
295A	52A + 225A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.26$ min. MS (EI): $m/z = 1071$ $(M+H)^+$.
296A	52A + 227A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.46$ min. MS (EI): $m/z = 1285$ $(M+H)^+$.
297A	52A + 81A		LC-MS (Methode 12): $R_t = 2.33$ min. MS (EI): $m/z = 1043$ $(M-H)^+$.

Analog zur Vorschrift des Beispiels 205A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 298A hergestellt.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
298A	281A	 <p>2 x HOAc</p>	LC-MS (Methode 12): $R_t = 1.14$ min. MS (EI): $m/z = 843$ ($M-2HOAc+H$) ⁺ .

Ausführungsbeispiele

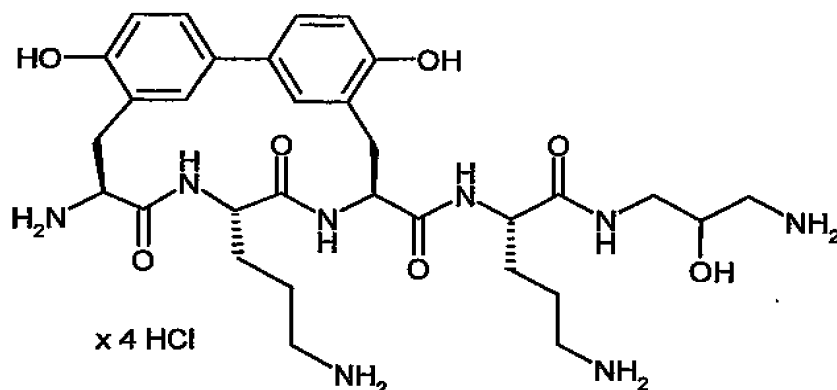
Die Synthese von Ausführungsbeispielen kann ausgehend von partiell geschützten Biphenomycin-Derivaten (wie z.B. 29A) erfolgen.



5

Beispiel 1

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*)-4-amino-1-{[(3-amino-2-hydroxypropyl)amino]carbonyl}butyl)-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



Es werden 36 mg (0.035 mmol) *tert*-Butyl-(3-[[[(2*S*)-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-
 ({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-
 5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-
 8-yl]carbonyl}amino)pentanoyl]amino)-2-hydroxypropyl)carbamat (Beispiel 166A) in 3.0 ml 4N
 5 Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und 2 h bei Raumtemperatur geführt. Das Lösungsmittel wird
 im Vakuum eingedampft und der zurückgebliebene Feststoff wird im Hochvakuum bis zur
 Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 25 mg (92% d. Th.).

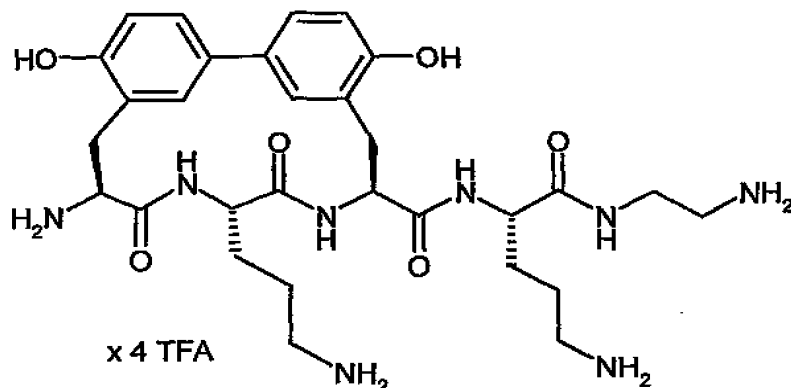
10 MS (ESI): $m/z = 643$ ($M-4HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.55-2.05$ (m, 8H), 2.75-3.15 (m, 8H), 3.17-3.45 (m, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.87-4.0 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (d, 1H).

Das Tetrahydrochlorid-Salz wird durch präparative HPLC (Reposil ODS-A, Laufmittel Aceto-
 15 nitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) in das Tetra(hydrotrifluoracetat) überführt.

Beispiel 2

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*)-4-amino-1-{[(2-aminoethyl)amino]carbonyl}butyl)-11-(3-
 aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-
 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetra(hydrotrifluoracetat)



Es werden 29.7 mg (0.029 mmol) *tert*-Butyl-(2-[[[(2*S*)-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-
 ({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-
 5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-
 8-yl]carbonyl}amino)pentanoyl]amino}ethyl)carbamate (Beispiel 167A) in 3.0 ml 4N Chlorwasser-
 5 stoff in Dioxan gelöst und 2 h bei Raumtemperatur geführt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum
 eingedampft und der zurückgebliebene Feststoff wird durch präparative HPLC (Reprosil ODS-A,
 Laufmittel Acetonitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) in das Tetra(hydrotrifluor-
 acetat) überführt.

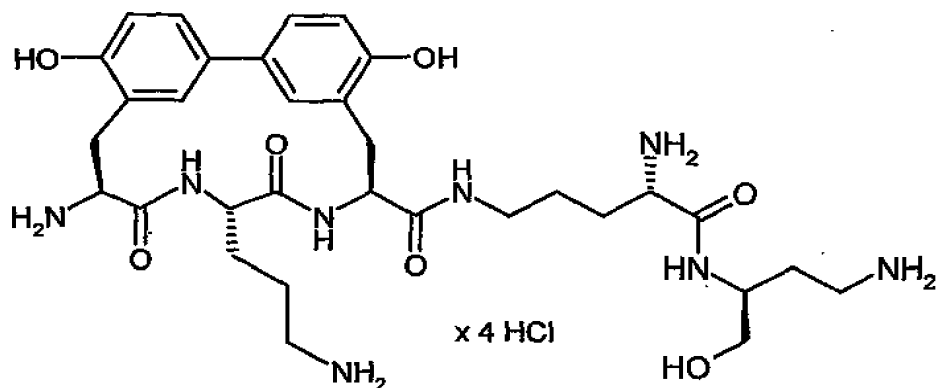
10 Ausbeute: 20 mg (64% d. Th.).

MS (ESI): $m/z = 613$ (M-4TFA+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.53-1.93$ (m, 8H), 2.32 (m_s, 1H), 2.93 (m_s, 4H), 3.02 (m_s, 1H),
 3.08 (m_s, 2H), 3.23 (m_s, 1H), 3.35-3.60 (m, 3H), 4.23 (m_s, 2H), 4.40 (m_s, 1H), 4.82 (m_s, 1H), 6.82-
 6.93 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

15 **Beispiel 3**

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((4*S*)-4-amino-5-[[[(1*S*)-3-amino-1-(hydroxymethyl)propyl]amino]-5-
 oxopentyl]-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-
 henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



Es werden 24.9 mg (0.024 mmol) *tert*-Butyl-((3*S*)-3-[[[(2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5-
 ({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl)-
 5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-
 8-yl]carbonyl}amino)pentanoyl]amino)-4-hydroxybutyl)carbamate (Beispiel 168A) in 3.0 ml 4N
 5 Chlorwasserstoff in Dioxan gelöst und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird
 im Vakuum eingedampft und der zurückgebliebene Feststoff wird im Hochvakuum bis zur
 Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 17 mg (90% d. Th.).

10 MS (ESI): $m/z = 657$ ($M-4HCl+H$)⁺.

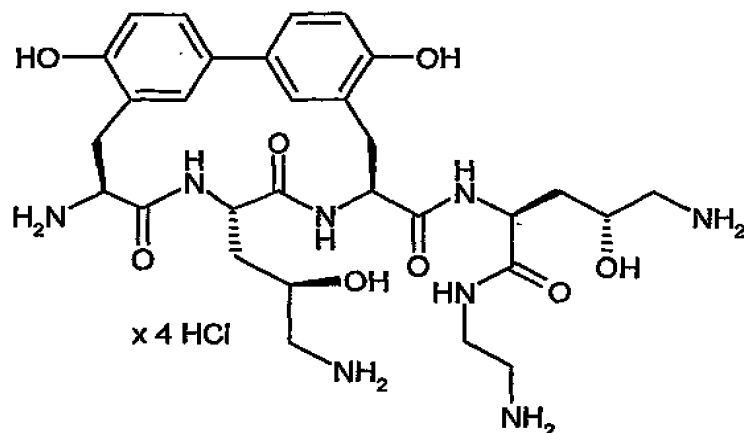
¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.5$ -1.95 (m, 10H), 2.75-3.05 (m, 7H), 3.08-3.18 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.43-3.61 (m, 3H), 3.87-3.97 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.42 (d, 1H).

Das Tetrahydrochlorid-Salz wird durch präparative HPLC (Reprosil ODS-A, Laufmittel
 15 Acetonitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) in das Tetra(hydrotrifluoracetat)
 überführt.

Beispiel 4

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*,3*R*)-4-amino-1-[[[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]-3-hydroxybutyl)-
 11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]-
 20 henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid

- 227 -



16 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 172A werden in 0.5 ml Dioxan vorgelegt, auf 0°C
 gekühlt und mit 1 ml 4N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Man läßt auf Raumtemperatur
 erwärmen und rührt 1 h nach. Anschließend engt man im Vakuum ein und trocknet den Rückstand
 5 im Hochvakuum. Man rührt mit Acetonitril aus, filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab und
 erhält so die Titelverbindung als Feststoff.

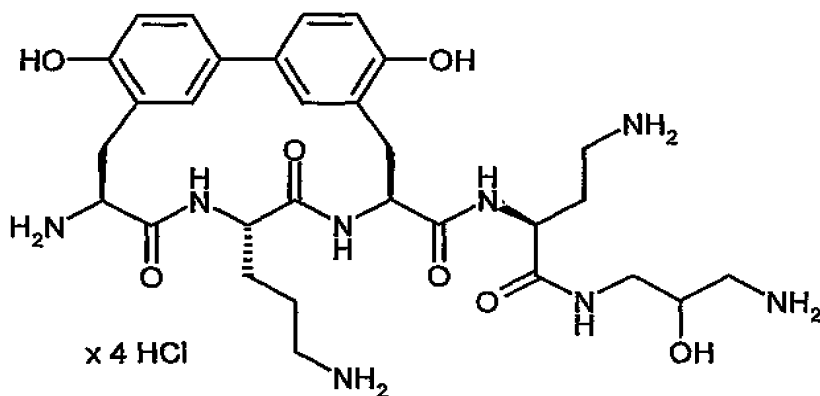
Ausbeute: 8 mg (42% d. Th.).

LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.03$ min.

MS (EI): $m/z = 645$ ($M-4HCl+H$)⁺.

10 Beispiel 5

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*)-3-amino-1-[[[(3-amino-2-hydroxypropyl)amino]carbonyl]propyl)-
 11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-
 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



9 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 173A werden auf 0°C gekühlt und mit 1 ml 4N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Nach 1 h engt man im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Acetonitril aufgenommen und erneut eingengt.

Ausbeute: 7 mg (98% d. Th.).

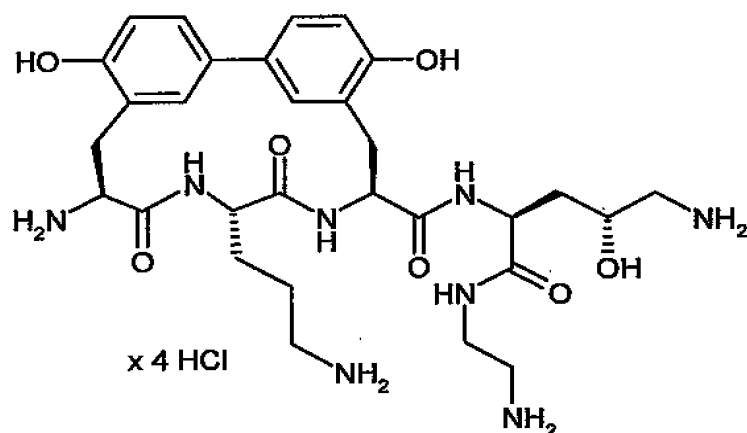
5 LC-MS (Methode 20): $R_t = 0.95$ min.

MS (EI): $m/z = 629$ ($M-4HCl+H$)⁺.

Beispiel 6

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*,3*R*)-4-amino-1-[[[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]-3-hydroxybutyl]-11-[3-aminopropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-

10 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



8 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 175A werden bei 0°C mit 0.5 ml 4N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Man läßt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 1 h nach. Anschließend engt man im Vakuum ein und trocknet den Rückstand im Hochvakuum. Man rührt mit Acetonitril aus, filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab und erhält so die Titelverbindung als Feststoff.

15

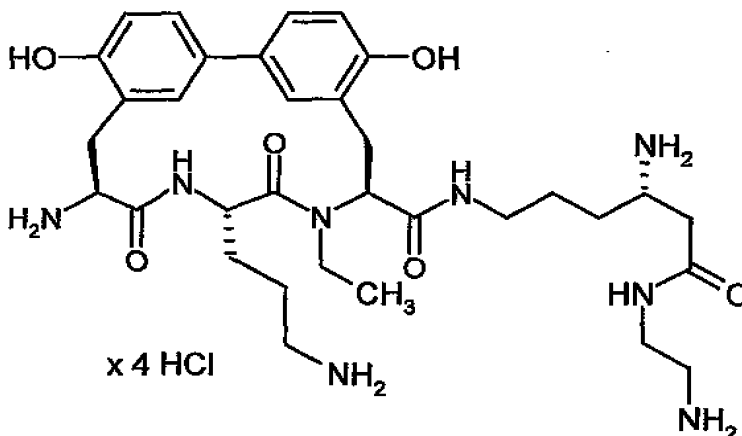
Ausbeute: 7 mg (59% d. Th.).

LC-MS (Methode 20): $R_t = 0.90$ min.

MS (EI): $m/z = 630$ ($M-4HCl+H$)⁺.

Beispiel 7

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-{(4*S*)-4-amino-6-[(2-aminoethyl)amino]-6-oxohexyl}-11-(3-aminopropyl)-9-ethyl-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamidTetrahydrochlorid



5

Zu einer Lösung von 7.5 mg (0.009 mmol) *tert*-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[(4*S*)-4-amino-6-[(2-aminoethyl)amino]-6-oxohexyl]amino)carbonyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-9-ethyl-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamate (Beispiel 204A) in 0.1 ml Dioxan werden bei 0°C 0.1 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 2 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird mit Diethylether versetzt und eingeeengt.

10

Ausbeute: 4.9 mg (70% d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 0.87 (m, 3H), 1.10-1.27 (m, 2H), 1.5-1.9 (m, 8H), 2.53-3.80 (m, 14H), 4.47 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.53 (d, 1H).

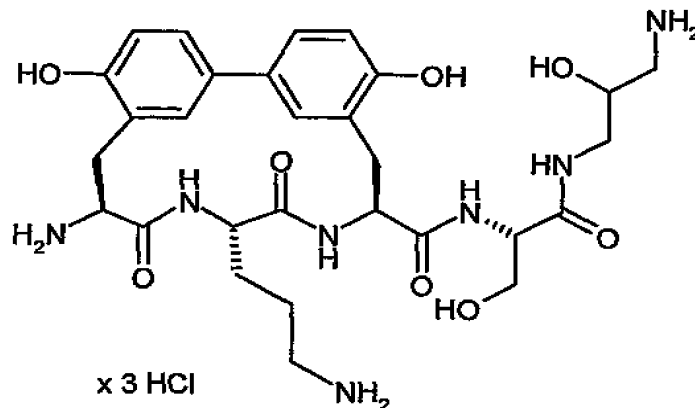
15

Beispiel 8

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-2-[(3-amino-2-hydroxypropyl)amino]-1-(hydroxymethyl)-2-oxoethyl]-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Trihydrochlorid

20

- 230 -



Eine Mischung von 12.7 mg (0.014 mmol) *tert*-Butyl-(3-[[[(2*S*)-2-({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl)carbonyl}amino)-3-hydroxypropanoyl]amino}-2-hydroxypropyl)carbamate (Beispiel 188A) in 1 ml einer 4M Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung wird 20 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 9.1 mg (90% d.Th.)

LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.83$ min.

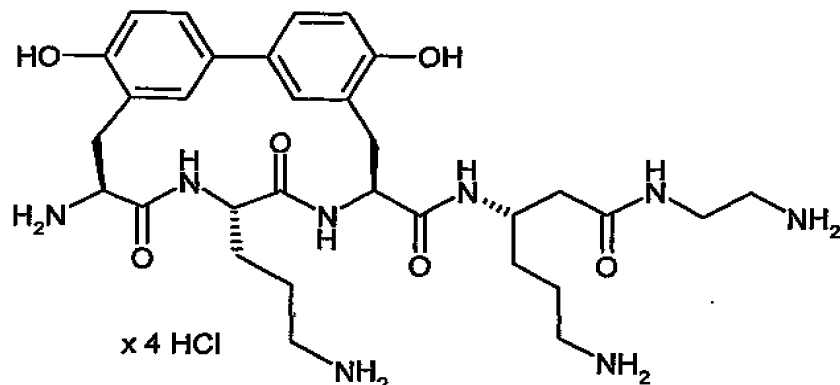
10 MS (EI): $m/z = 616$ ($M-3HCl+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.56-1.90$ (m, 4H), 2.78-3.82 (m, 14 H), 3.96 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

Beispiel 9

15 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*)-4-amino-1-{2-[(2-aminoethyl)amino]-2-oxoethyl}butyl)-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid

- 231 -



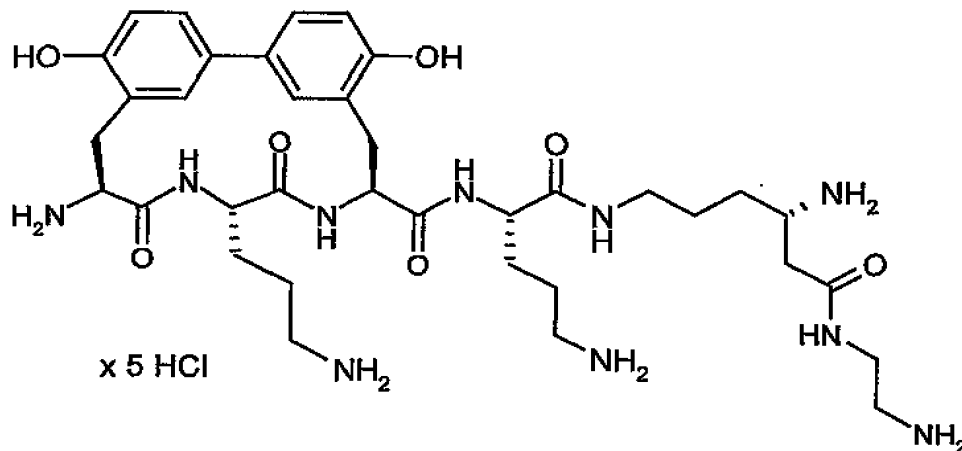
Eine Mischung von 30 mg (0.029 mmol) *tert*-Butyl-(2-{[(3*S*)-6-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-
 ({[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-
 5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatriacyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-
 8-yl]carbonyl]amino)hexanoyl]amino}ethyl)carbamate (Beispiel 193A) in 2 ml einer 4M
 5 Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung wird 20 min bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird
 eingengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: quant.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.5-2.0 (m, 8H), 2.18-3.53 (m, 20 H), 4.25 (m, 1H), 4.45 (m, 1H),
 10 6.69 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.63 (s, 1H).

Beispiel 10

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-{(1*S*)-4-amino-1-[(4*R*)-4-amino-6-[(2-aminoethyl)amino]-6-
 oxohexyl]amino)carbonyl]butyl}-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-
 diazatriacyclo[14.3.1.12,6]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid



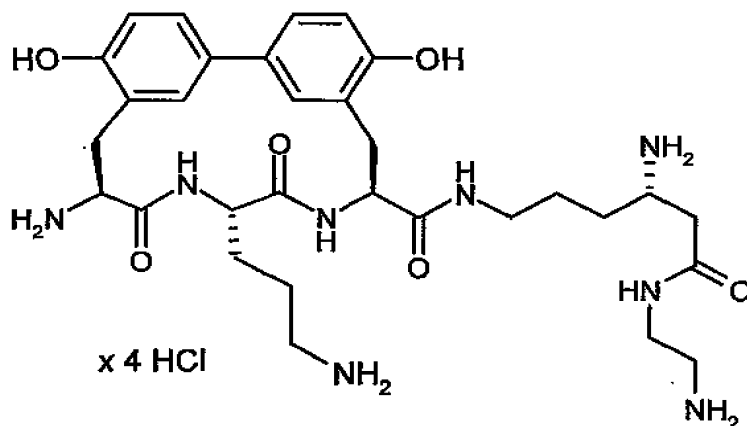
- In 0.3 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung gibt man 6 mg (0.006 mmol) *tert*-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-({[(1*S*)-4-amino-1-({[(4*S*)-4,8-diamino-6-oxooctyl]amino}carbonyl)butyl]amino}-carbonyl)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamate Tris(hydroacetat)
- 5 (Beispiel 205A) und rührt 30 min bei RT. Die Reaktionslösung wird eingengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 5 mg (85% d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.5-1.7 (m, 13H), 2.52-3.75 (m, 17H), 4.22 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

10 Beispiel 11

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-{[(4*S*)-4-amino-6-[(2-aminoethyl)amino]-6-oxohexyl]-11-(3-amino-propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



- 15 In 0.4 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung gibt man 8 mg (0.010 mmol) *tert*-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-({[(4*S*)-4-amino-6-[(2-aminoethyl)amino]-6-oxohexyl]amino}carbonyl)-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamate Bis(hydroacetat) (Beispiel 206A) und rührt
- 30 min bei RT. Die Reaktionslösung wird eingengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert
- 20 und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: quant.

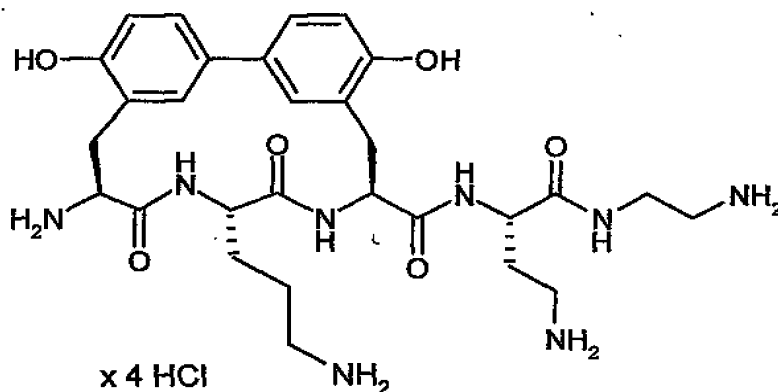
LC-MS (Methode 12): R_t = 0.20 min.

MS (EI): $m/z = 627 (M+4HCl+H)^+$

1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.19$ (m, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.5-1.9 (m, 8H), 2.53-2.71 (m, 1H), 2.79-3.64 (m, 15H), 4.44 (m, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

5 Beispiel 12

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*)-3-amino-1-[[[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]propyl]-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



- 10 In 1 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung gibt man 15 mg (0.019 mmol) *tert*-Butyl-{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[[[(1*S*)-3-amino-1-[[[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]propyl)amino]carbonyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamat Bis(hydroacetat) (Beispiel 207A) und rührt 20 min bei RT. Die Reaktionslösung wird eingengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet.
- 15

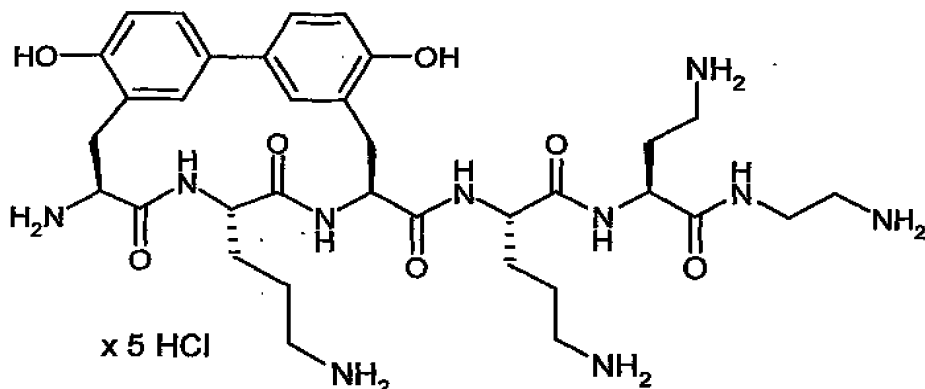
Ausbeute: 12 mg (86% d. Th.)

1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.6$ -2.0 (m, 5H), 2.07-2.30 (m, 2H), 2.84-3.23 (m, 10H), 3.33 (m, 1H), 3.51-3.83 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.52 (d, 1H).

20 Beispiel 13

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*)-4-amino-1-[[[(1*S*)-3-amino-1-[[[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]propyl)amino]carbonyl]butyl)-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid

- 234 -



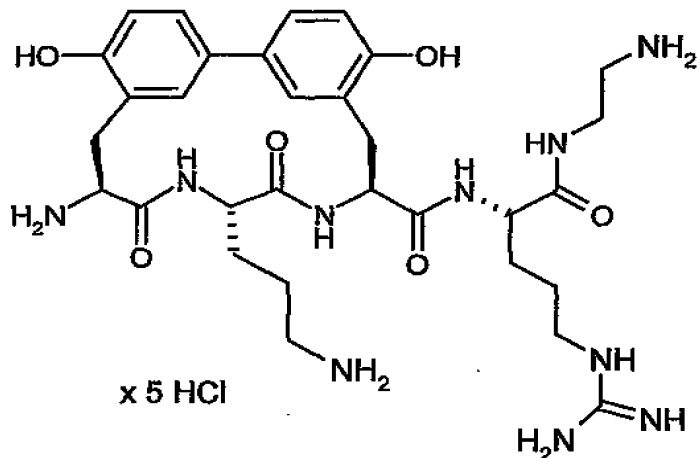
In 0.6 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung gibt man 7 mg (0.008 mmol) *tert*-Butyl{3-[(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[[[(1*S*)-4-amino-1-[[[(1*S*)-3-amino-1-[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]propyl)-amino]carbonyl]butyl)amino]carbonyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamat
 5 Tris(hydroacetat) (Beispiel 208A) und rührt 30 min bei RT. Die Reaktionslösung wird eingeeengt, mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 6.1 mg (89% d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.5-2.3 (m, 11H), 2.80-3.70 (m, 14H), 4.29-4.48 (m, 3H), 4.85 (m, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).
 10

Beispiel 14

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-1-[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]-4-[[amino(imino)methyl]-amino]butyl)-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid



In 0.4 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung gibt man 5.3 mg (0.005 mmol) *tert*-Butyl-{3-
 [(8*S*,11*S*,14*S*)-8-[[[(1*S*)-1-[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]-4-[[amino(imino)methyl]amino]-
 butyl]amino]carbonyl]-14-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-
 diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-11-yl]propyl}carbamat Di(hydro-
 5 trifluoracetat) (Beispiel 209A) und rührt 30 min bei RT. Die Reaktionslösung wird eingengt,
 mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: quant.

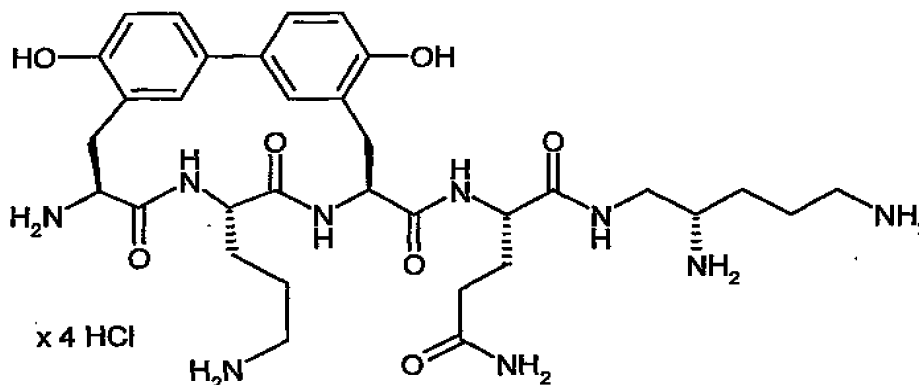
LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.75$ min.

MS (EI): $m/z = 655$ ($M-5HCl+H$)⁺

10 ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.5-1.9$ (m, 8H), 2.81-3.75 (m, 13H), 4.25 (m, 1H), 4.44 (m, 1H),
 4.84 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.45 (m, 2H).

Beispiel 15

*N*²-{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatri-
 cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}-*N*¹-[(2*S*)-2,5-diamino-
 15 pentyl]-*L*-glutamamid Tetrahydrochlorid



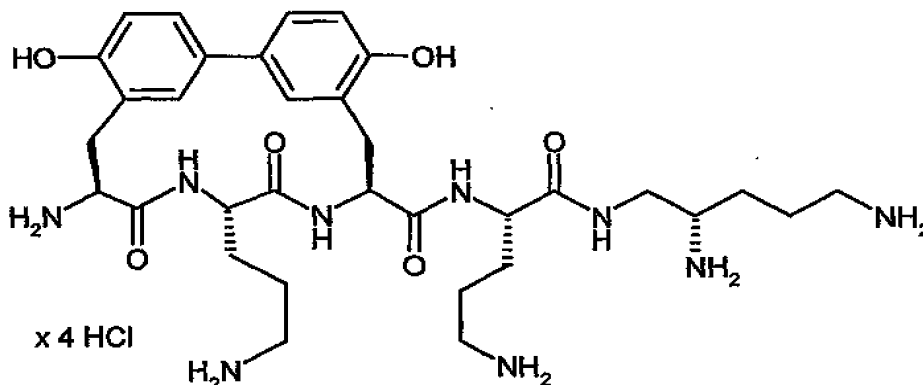
7 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 180A werden mit 0.1 ml 4N Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt. Man rührt 4 h bei RT. Anschließend engt man im Vakuum ein und trocknet den Rückstand im Hochvakuum.

20 Ausbeute: 4.2 mg (78% d. Th.).

MS (ESI): $m/z = 684$ ($M-4HCl+H$)⁺.

Beispiel 16

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-({[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]amino}carbonyl)butyl]-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



5

40 mg (0.034 mmol) der Verbindung aus Beispiel 177A werden bei 0°C in 1 ml Dioxan gelöst. Anschliessend werden 0.5 ml 4N Chlorwasserstofflösung in Dioxan hinzugegeben und 2 h bei RT geführt. Der Ansatz wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

10 Ausbeute: 26 mg (88% d. Th.).

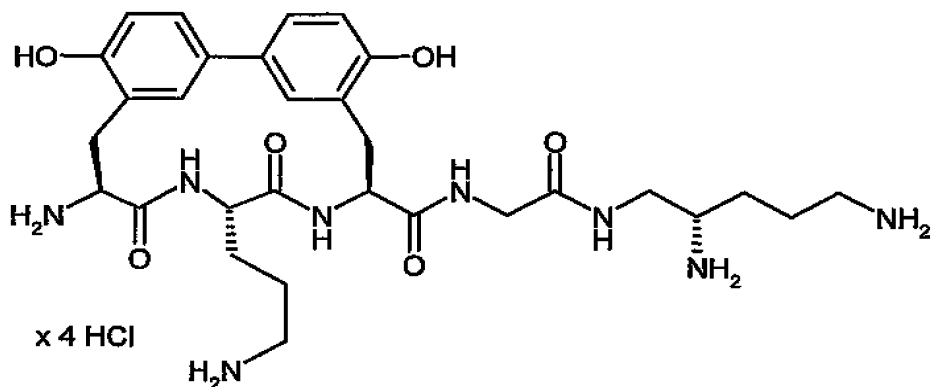
MS (ESI): $m/z = 670$ ($M-4HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.45-1.95$ (m, 12H), 2.8-3.05 (m, 6H), 3.1-3.4 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.6-4.8 (m, 2H, unter D₂O), 6.83-6.9 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.4 (d, 1H).

15 **Beispiel 17**

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-*N*-(2-({[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]amino}-2-oxoethyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid

- 237 -



11.5 mg (0.011 mmol) der Verbindung aus Beispiel 178A werden bei 0°C in 1 ml Dioxan gelöst. Anschliessend werden 0.2 ml 4N Chlorwasserstofflösung in Dioxan hinzugegeben und 2 h bei RT geführt. Der Ansatz wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand im
 5 Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

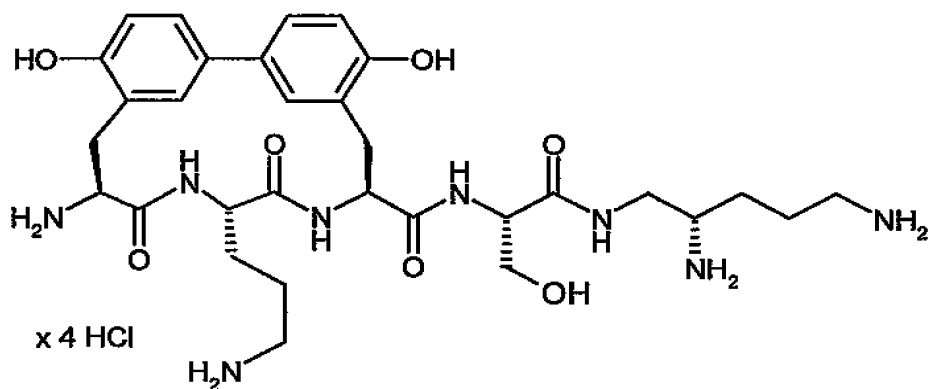
Ausbeute: 8.5 mg (99% d. Th.).

MS (ESI): $m/z = 613 (M-4HCl+H)^+$.

1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.5-1.9$ (m, 8H), 2.75-3.05 (m, 6H), 3.24 (m_o , 1H), 3.3-3.43 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.87-3.97 (m, 2H), 4.41 (m_o , 1H), 4.7 (m, 1H, unter D_2O), 4.83 (m_o , 1H),
 10 6.83-6.9 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (d, 1H).

Beispiel 18

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-*N*-[(1*S*)-2-{[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]amino}-1-(hydroxymethyl)-2-oxoethyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaene-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



18.4 mg (0.018 mmol) der Verbindung aus Beispiel 179A werden bei 0°C in 1 ml Dioxan gelöst. Anschliessend werden 0.26 ml 4N Chlorwasserstofflösung in Dioxan hinzugegeben und 4 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

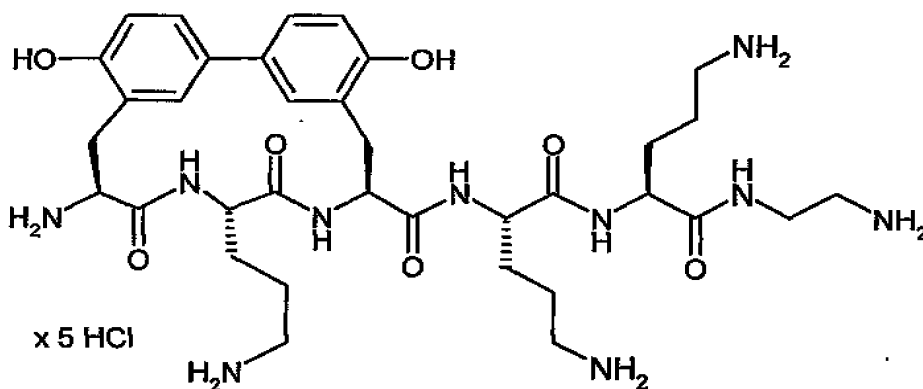
5 Ausbeute: 13 mg (93% d. Th.).

MS (ESI): $m/z = 643 (M-4HCl+H)^+$.

1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.4$ -1.85 (m, 8H), 2.75-3.05 (m, 6H), 3.26 (m, 1H), 3.35-3.85 (m, 7H), 4.41 (m, 1H), 4.7 (m, 1H, unter D_2O), 4.87 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.4 (d, 1H).

10 **Beispiel 19**

N^2 -{[(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl}-*L*-ornithyl-*N*-(2-aminoethyl)-*L*-ornithinamid Pentahydrochlorid



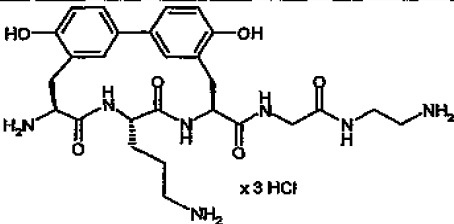
15 8.5 mg (0.008 mmol) der Verbindung aus Beispiel 210A werden mit 0.2 ml 4N Chlorwasserstofflösung in Dioxan versetzt und 3 h bei RT gerührt. Der Ansatz wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

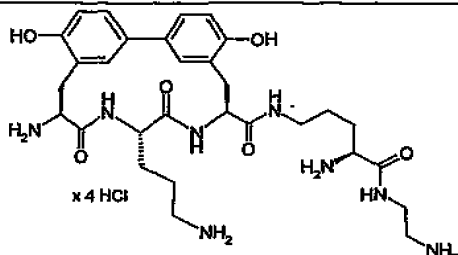
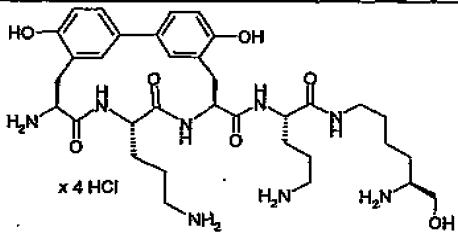
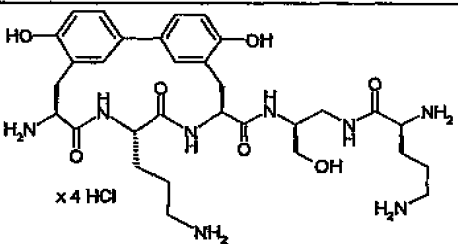
Ausbeute: quant.

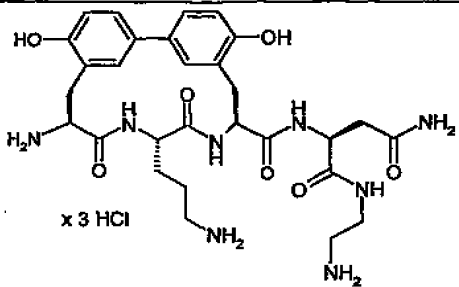
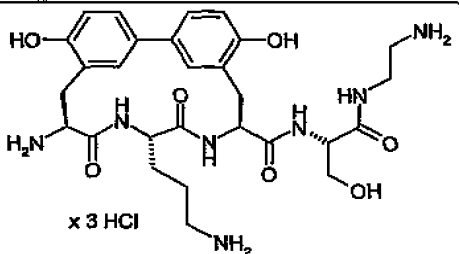
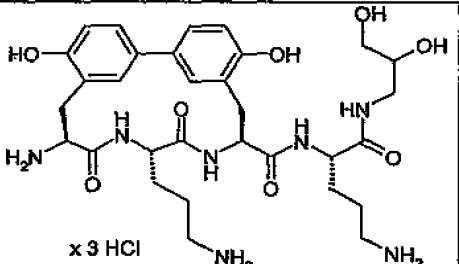
20 MS (ESI): $m/z = 727 (M-5HCl+H)^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 1.55-1.95 (m, 12H), 2.75-3.15 (m, 10H), 3.25 (m, 1H), 3.35-3.75 (m, 3H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D_2O), 6.91 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.45 (d, 1H).

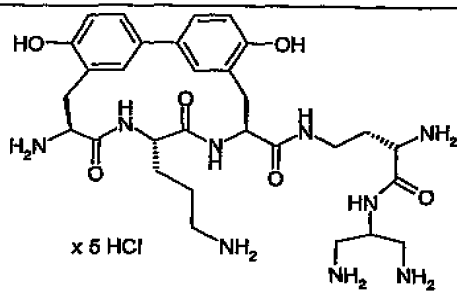
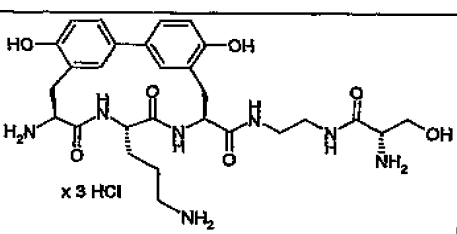
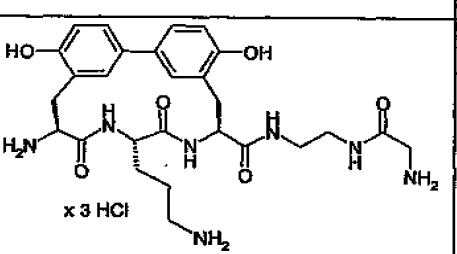
- Analog zur Vorschrift des Beispiels 1 werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 20 bis 39 hergestellt, entsprechend der jeweiligen Isolierungsmethode als Hydrochlorid- oder Hydrotrifluoracetat-Salz.

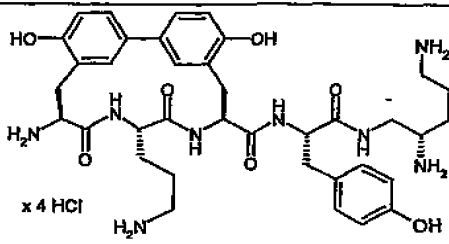
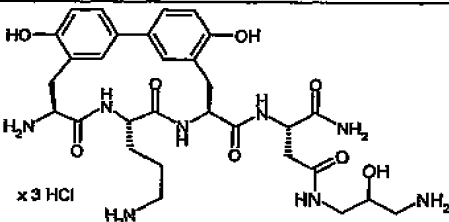
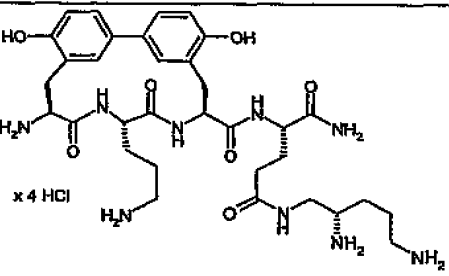
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
20	221A		<p>LC-MS (Methode 20): R_t = 1.87 min.</p> <p>MS (ESI): m/z = 556 ($\text{M}-3\text{HCl}+\text{H}$)$^+$.</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 1.55-1.90 (m, 4H), 2.8-2.97 (m, 3H), 3.0-3.15 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.45-3.75 (m, 5H), 4.40 (m, 1H), 4.8 (m, 1H, unter D_2O), 4.72 (m, 1H), 6.8-6.9 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.42 (d, 1H).</p>

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
21	184A		<p>MS (ESI): $m/z = 613 (M-4HCl+H)^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.45-1.95$ (m, 6H), 2.82-3.2 (m, 8H), 3.25-3.45 (m, 2H), 3.47-3.75 (m, 4H), 3.94 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.68 (m, 1H, unter D_2O), 4.77 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).</p>
22	185A		<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.83$ min.</p> <p>MS (ESI): $m/z = 685 (M-4HCl+H)^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.2-1.9$ (m, 14H), 2.7-3.1 (m, 5H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).</p>
23	186A		<p>MS (ESI): $m/z = 643 (M-4HCl+H)^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.5-2.0$ (m, 8H), 2.7-3.1 (m, 6H), 3.22 (m, 1H), 3.3-3.8 (m, 5H), 3.9-4.05 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.6-4.8 (m, 2H, unter D_2O), 6.8-6.93 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.42 (d, 1H).</p>

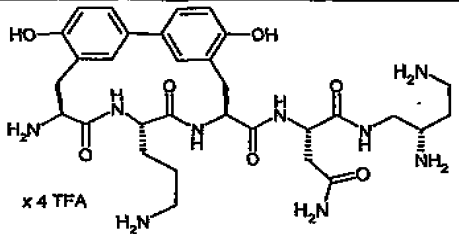
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
24	187A	 <p>x 3 HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 12): $R_t = 0.238$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 613$ ($M-3HCl+H$)⁺</p>
25	216A	 <p>x 3 HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.17$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 586$ ($M-3HCl+H$)⁺</p>
26	217A	 <p>x 3 HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 2.03$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 644$ ($M-3HCl+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.6-1.7$ (m, 7H), 2.80-3.78 (m, 15H), 4.24 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.90 (d, 2H), 6-97 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).</p>

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
27	218A	<p>x 4 HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 17): $R_t = 0.24$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 700 (M-4HCl+H)^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.5$-1.9 (m, 9H), 2.81-3.83 (m, 20H), 4.32-4.39 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).</p>
28	219A	<p>x 4 TFA</p>	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.82$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 671 (M-4TFA+H)^+$</p>
29	195A	<p>x 4 HCl</p>	<p>1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.58$-1.89 (m, 4H), 2.02-2.16 (m, 2H), 2.80-3.75 (m, 15H), 3.97 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).</p>

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
30	196A	 <p>x 5 HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 0.45$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 628$ ($M-5HCl+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.57-1.87$ (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.85-3.76 (m, 15H), 4.01 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).</p>
31	220A	 <p>x 3 HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.80$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 585$ ($M-3HCl+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.53-1.89$ (m, 4H), 2.81-3.46 (m, 10H), 3.56 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.84-3.93 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).</p>
32	182A	 <p>x 3 HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.68$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 556$ ($M-3HCl+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.55-1.85$ (m, 4H), 2.81-3.05 (m, 4H), 3.15-3.7 (m, 9H), 4.42 (m, 1H), 4.6-4.8 (m, 2H, unter D₂O), 6.88 (d, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.41 (d, 1H).</p>

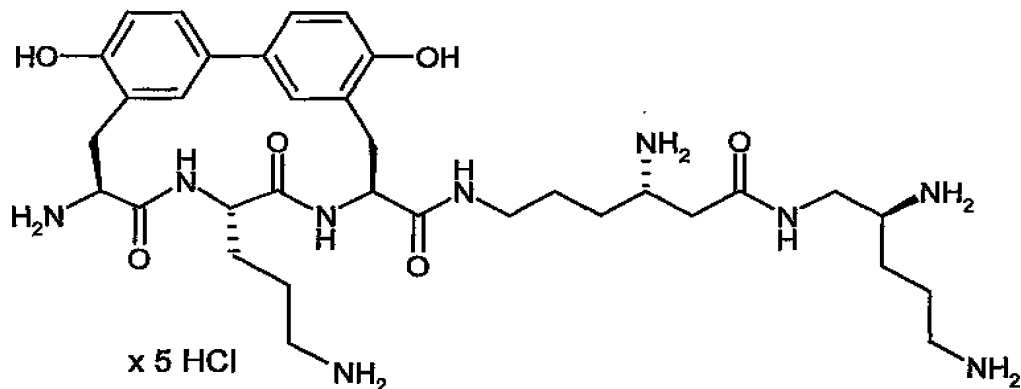
Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
33	199A	 <p>x 4 HCl</p>	<p>MS (ESI): $m/z = 719 (M-4HCl+H)^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.45-1.75$ (m, 8H), 2.7-3.05 (m, 6H), 3.15 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.6-4.8 (m, 2H, unter D_2O), 6.75 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.42 (d, 1H).</p>
34	197A	 <p>x 3 HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.72$ min.</p> <p>MS (EI): $m/z = 643 (M-3HCl+H)^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.55-1.85$ (m, 4H), 2.6-3.35 (m, 11H), 3.5-3.75 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.7 (m, 1H, unter D_2O), 4.78 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.4 (d, 1H).</p>
35	198A	 <p>x 4 HCl</p>	<p>MS (ESI): $m/z = 684 (M-4HCl+H)^+$</p>

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
36	200A	<p>x 3 HCl</p>	<p>LC-MS (Methode 20): $R_t = 1.74$ min.</p> <p>MS (ED): $m/z = 643 (M-3HCl+H)^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.45-1.85$ (m, 4H), 2.65-3.1 (m, 7H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.5-3.75 (m, 2H), 3.92 (m_c, 1H), 4.41 (m_c, 1H), 4.48 (m_c, 1H), 4.7 (m, 1H, unter D_2O), 4.78 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.4 (d, 1H).</p>
37	201A	<p>x 4 HCl</p>	<p>MS (ESI): $m/z = 670 (M-4HCl+H)^+$</p>
38	202A	<p>x 4 HCl</p>	<p>MS (ESI): $m/z = 656 (M-4HCl+H)^+$</p>

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
39	203A		MS (ESI): $m/z = 656 (M-4TFA+H)^+$

Beispiel 40

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((4*S*)-4-amino-6-[[[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]amino]-6-oxohexyl]-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-
 5 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid



Zu einer Lösung von 25 mg (0.021 mmol) der Verbindung aus Beispiel 262A in 1 ml Dioxan werden bei 0°C 0.32 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 2 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und mehrmals mit Dichlormethan
 10 coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

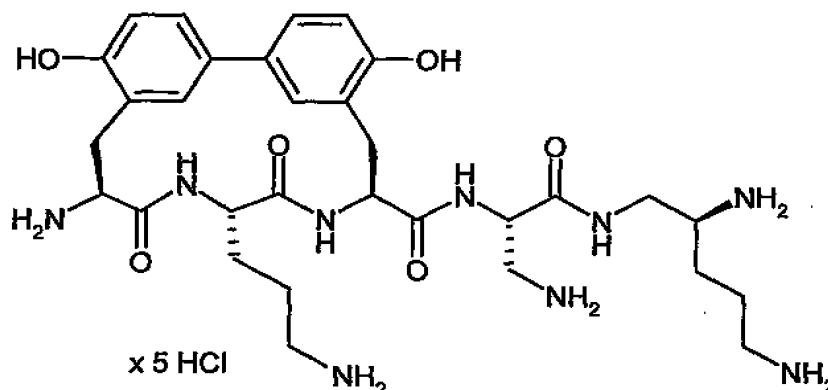
Ausbeute: 17.8 mg (96% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 684 (M-5HCl+H)^+$.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.4-1.9 (m, 12H), 2.5-3.2 (m, 10H), 3.3-3.7 (m, 6H), 4.41 (m_s, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D₂O), 6.85-6.92 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).

Beispiel 41

- 5 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*)-1-(aminomethyl)-2-[[*(2S)*-2,5-diaminopentyl]amino]-2-oxoethyl)-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid



- 10 Zu einer Lösung von 47 mg (0.021 mmol) der Verbindung aus Beispiel 269A in 1 ml Dioxan werden bei 0°C 0.62 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 33 mg (98% d. Th.)

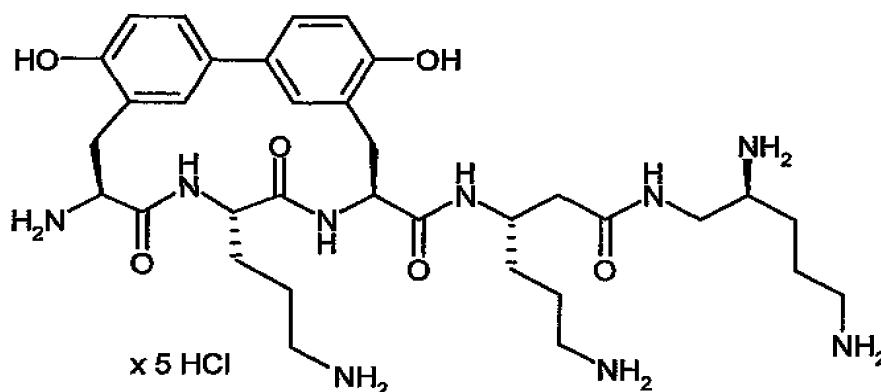
- 15 MS (ESI): $m/z = 642$ (M-5HCl+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.5-1.9 (m, 8H), 2.8-3.1 (m, 6H), 3.2-3.7 (m, 8H), 4.41 (m_s, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D₂O), 6.91 (m_s, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.45 (d, 1H).

Beispiel 42

- 20 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-(2-[[*(2S)*-2,5-diaminopentyl]amino]-2-oxoethyl)-butyl]-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid

- 248 -



Zu einer Lösung von 17 mg (0.014 mmol) der Verbindung aus Beispiel 270A in 1 ml Dioxan werden bei 0°C 0.22 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung hinzugegeben. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und mehrmals mit Dichlormethan
 5 coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

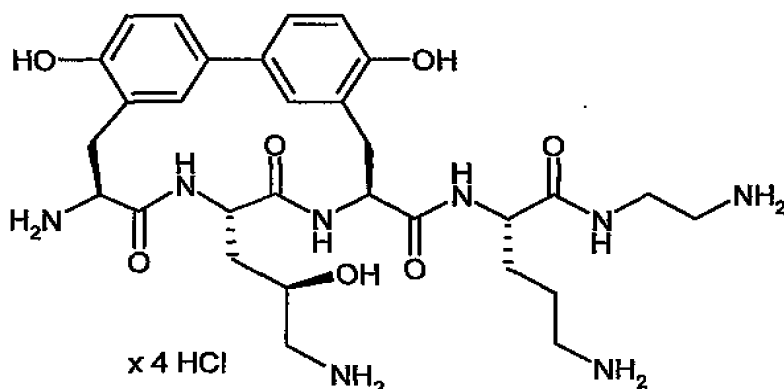
Ausbeute: 12 mg (99% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 684 (M-5HCl+H)^+$.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.4-1.9$ (m, 12H), 2.37 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.7-3.2 (m, 7H),
 10 3.2-3.7 (m, 6H), 4.22 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D₂O), 6.89 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (d, 1H).

Beispiel 43

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*)-4-amino-1-[[[(2-aminoethyl)amino]carbonyl]butyl]-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatriptyceno[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-
 15 1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



57 mg (0.014 mmol) der Verbindung aus Beispiel 271A werden bei 0°C mit 0.83 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

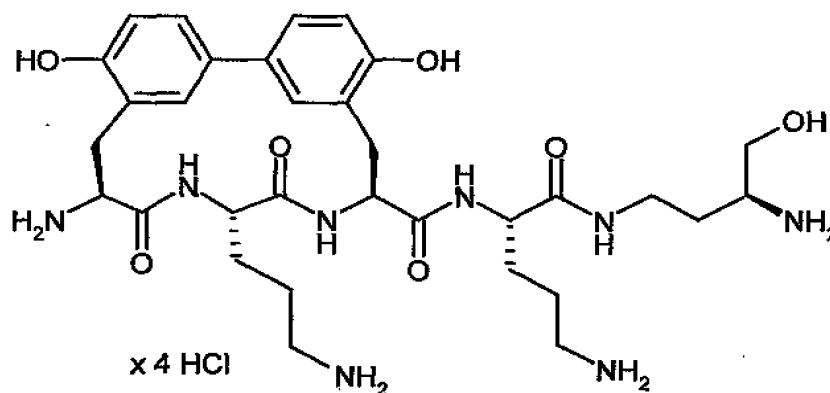
5 Ausbeute: 44 mg (99% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 629$ (M-4HCl+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.5-2.1$ (m, 6H), 2.7-3.2 (m, 8H), 3.28 (m_o, 1H), 3.37-3.62 (m, 3H), 3.86 (m_o, 1H), 4.27 (m_o, 1H), 4.42 (m_o, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D₂O), 6.91 (m_o, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).

10 Beispiel 44

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-({[(3*S*)-3-amino-4-hydroxybutyl]amino}carbonyl)-butyl]-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



15 19 mg (0.018 mmol) der Verbindung aus Beispiel 272A werden bei 0°C mit 0.27 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

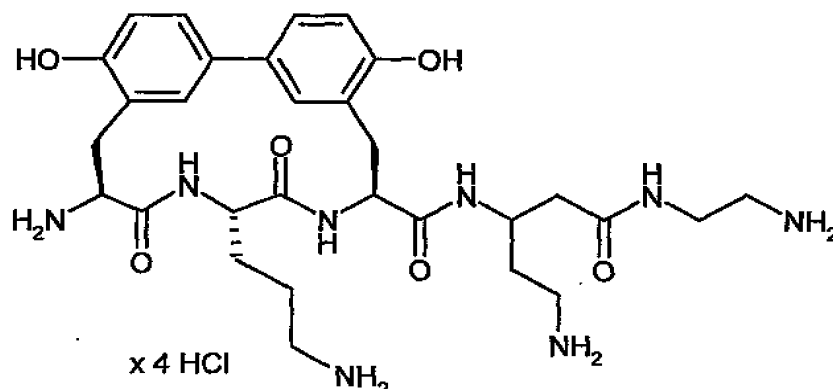
Ausbeute: 14 mg (97% d. Th.)

20 MS (ESI): $m/z = 657$ (M-4HCl+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 1.55-1.95 (m, 10H), 2.75-3.1 (m, 4H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.93 (m_e , 1H), 4.21 (m_e , 1H), 4.45 (m_e , 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D_2O), 6.91 (m_e , 2H), 6.98 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).

Beispiel 45

- 5 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-{1-(2-aminoethyl)-3-[(2-aminoethyl)amino]-3-oxopropyl}-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



- 10 Zu einer Lösung von 28 mg (0.028 mmol) der Verbindung aus Beispiel 273A in 1 ml Dioxan werden bei 0°C mit 0.41 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 12 mg (58% d. Th.)

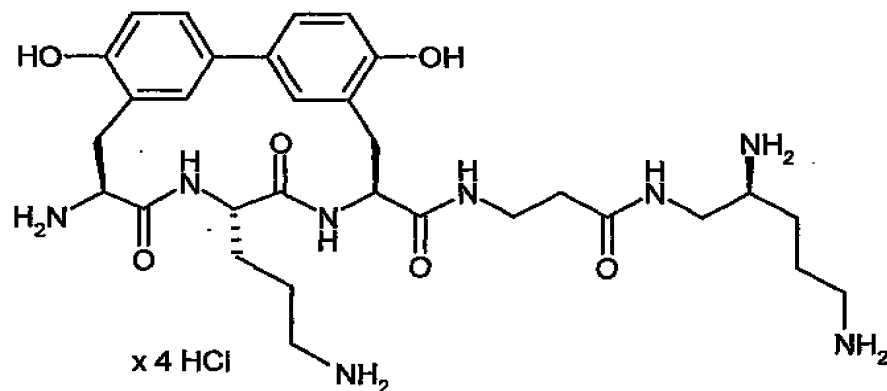
MS (ESI): m/z = 627 ($M-4\text{HCl}+\text{H}$)⁺.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 1.5-2.0 (m, 6H), 2.3-2.65 (m, 2H), 2.7-3.2 (m, 8H), 3.3-3.8 (m, 4H), 4.28 (m_e , 1H), 4.42 (m_e , 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D_2O), 6.90 (m_e , 2H), 6.96 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

Beispiel 46

- 20 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-*N*-(3-[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]amino)-3-oxopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid

- 251 -



Zu einer Lösung von 20.7 mg (0.020 mmol) der Verbindung aus Beispiel 274A in 1 ml Dioxan werden bei 0°C mit 0.30 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert.

5 Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

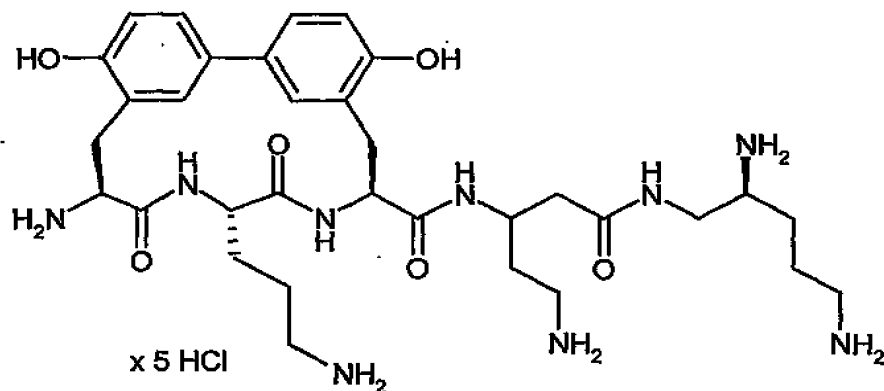
Ausbeute: 15 mg (98% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 627 (M-4HCl+H)^+$.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.5-1.9$ (m, 8H), 2.35-2.55 (m, 2H), 2.7-3.2 (m, 7H), 3.3-3.7 (m, 6H), 4.42 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D₂O), 6.90 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.42 (d, 1H).

Beispiel 47

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-(1-(2-aminoethyl)-3-{[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]amino}-3-oxopropyl)-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid



15

Zu einer Lösung von 27.7 mg (0.024 mmol) der Verbindung aus Beispiel 275A in 1 ml Dioxan werden bei 0°C mit 0.355 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

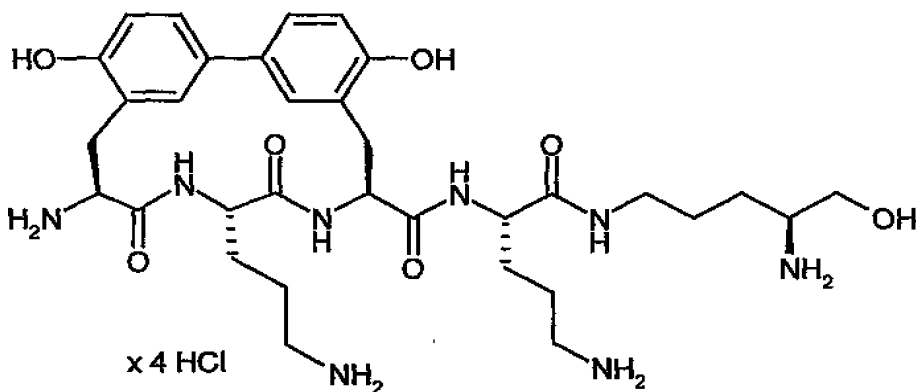
- 5 Ausbeute: 20 mg (99% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 670$ (M-5HCl+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.5-1.9$ (m, 10H), 2.3-2.7 (m, 2H), 2.7-3.7 (m, 13H), 4.24 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D₂O), 6.90 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

10 **Beispiel 48**

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-({[(4*S*)-4-amino-5-hydroxypentyl]amino}carbonyl)-butyl]-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



- 15 7.8 mg (0.007 mmol) der Verbindung aus Beispiel 276A werden bei 0°C mit 0.11 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

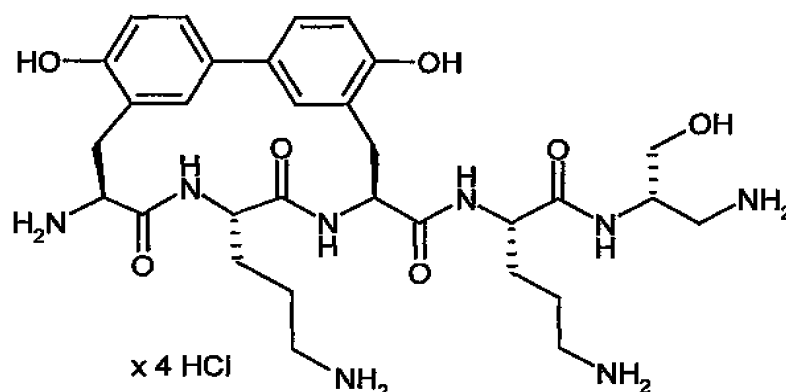
Ausbeute: 5.8 mg (99% d. Th.)

- 20 MS (ESI): $m/z = 671$ (M-4HCl+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.4\text{--}1.95$ (m, 12H), 2.75–3.4 (m, 10H), 3.5–3.8 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.7–4.9 (m, 2H, unter D_2O), 6.91 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.45 (d, 1H).

Beispiel 49

- 5 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-({[(1*S*)-2-amino-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino}-carbonyl)butyl]-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo-[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



- 10 Eine Lösung von 39 mg (0.037 mmol) der Verbindung aus Beispiel 277A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.56 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 25 mg (85% d. Th.)

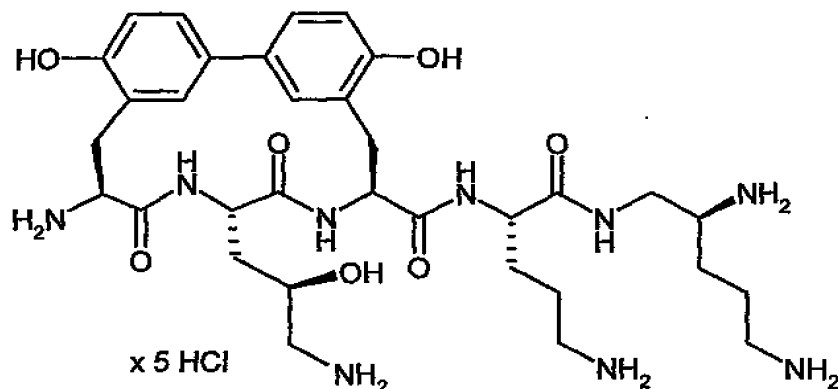
MS (ESI): $m/z = 643$ ($M-4\text{HCl}+\text{H}$)⁺.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.5\text{--}1.9$ (m, 8H), 2.83 (m, 1H), 2.9–3.1 (m, 6H), 3.15–3.3 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.7–4.9 (m, 2H, unter D_2O), 6.89 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

Beispiel 50

- 20 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-({[(2*S*)-2,5-diaminopentyl]amino}carbonyl)butyl]-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Pentahydrochlorid

- 254 -



Eine Lösung von 24 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 278A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.30 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

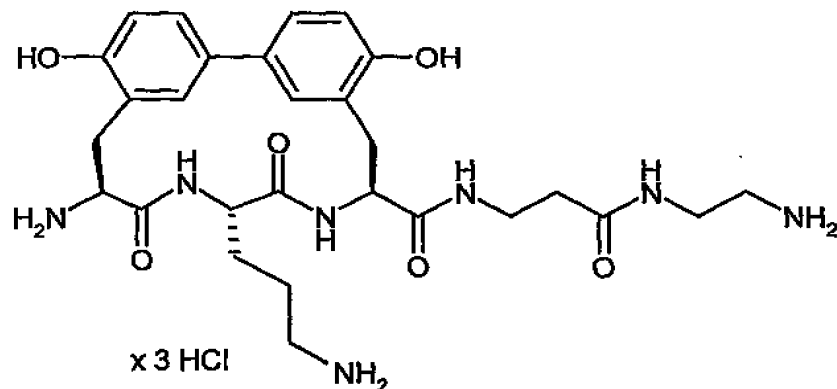
Ausbeute: 17 mg (97% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 686 (M-5HCl+H)^+$.

1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.3-1.9$ (m, 10H), 2.5-2.95 (m, 7H), 2.95-3.25 (m, 3H), 3.3-3.5 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D_2O), 6.67 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.21 (d, 1H).

Beispiel 51

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-{3-[(2-aminoethyl)amino]-3-oxopropyl}-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatriptyceno[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Trihydrochlorid



Eine Lösung von 21 mg (0.024 mmol) der Verbindung aus Beispiel 279A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.36 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

5 Ausbeute: 16 mg (98% d. Th.)

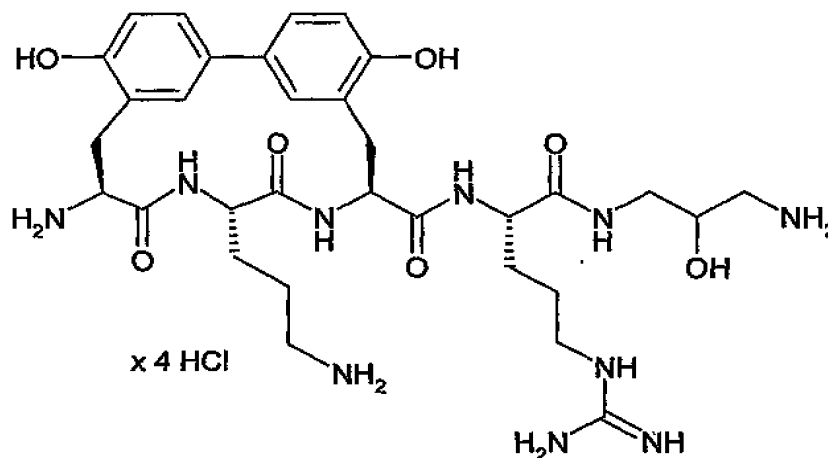
LC-MS (Methode 23): $R_t = 1.84$ min.

MS (ESI): $m/z = 570$ (M-3HCl+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.5-1.9$ (m, 4H), 2.3-2.6 (m, 2H), 2.7-3.2 (m, 7H), 3.3-3.7 (m, 5H), 4.42 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D₂O), 6.89 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.34 (d, 1H),
10 7.42 (d, 1H).

Beispiel 52

rel-(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-((1*S*)-1-(((3-amino-2-hydroxypropyl)amino)carbonyl)-4-
{[amino(imino)methyl]amino}butyl)-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-
diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



15

Eine Lösung von 41 mg (0.035 mmol) der Verbindung aus Beispiel 280A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.52 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

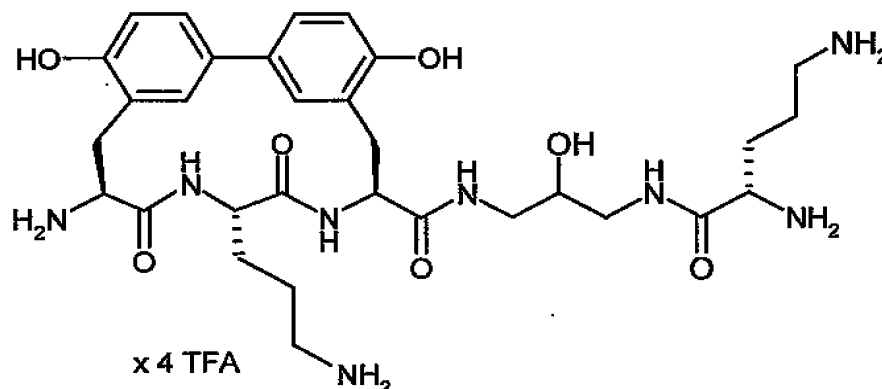
20 Ausbeute: 28.5 mg (99% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 685$ (M-4HCl+H)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 1.5-1.9 (m, 8H), 2.7-3.4 (m, 11H), 3.5-3.7 (m, 1H), 3.97 (m_s , 1H), 4.28 (m_s , 1H), 4.47 (m_s , 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D_2O), 6.94 (m_s , 2H), 7.01 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.48 (d, 1H).

Beispiel 53

- 5 rel-(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-*N*-[2-hydroxy-3-(*L*-ornithyl-amino)propyl]-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrotrifluoracetat



- 10 Eine Lösung von 98 mg (0.101 mmol) der Verbindung aus Beispiel 281A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 1.52 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird durch präparative HPLC (Reposil ODS-A, Laufmittel Acetonitril / 0.2% wässrige Trifluoressigsäure 5:95 → 95:5) in das Tetra(hydrotrifluoracetat) überführt.

Ausbeute: 24.6 mg (22% d. Th.)

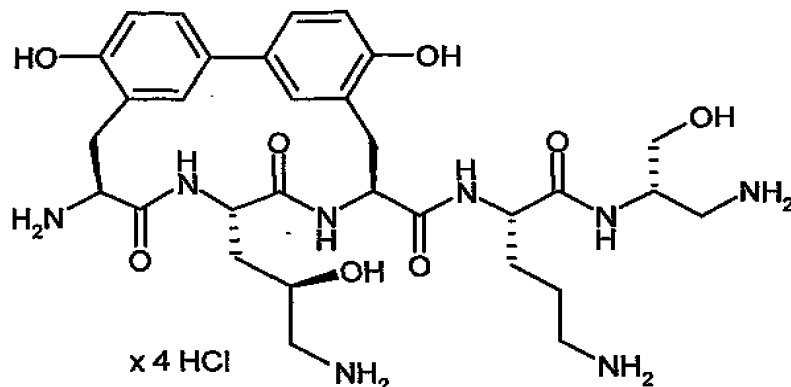
- 15 MS (ESI): m/z = 643 ($M-4\text{TFA}+\text{H}$)⁺.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 1.55-2.0 (m, 8H), 2.8-3.5 (m, 11H), 3.56 (m_s , 1H), 3.86 (m_s , 1H), 3.97 (m_s , 1H), 4.43 (m_s , 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D_2O), 6.91 (m_s , 2H), 6.98 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).

Beispiel 54

- 20 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-[(1*S*)-4-amino-1-({[(1*S*)-2-amino-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino}-carbonyl)butyl]-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid

- 257 -



Eine Lösung von 22 mg (0.021 mmol) der Verbindung aus Beispiel 282A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 0.31 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingedunstet und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

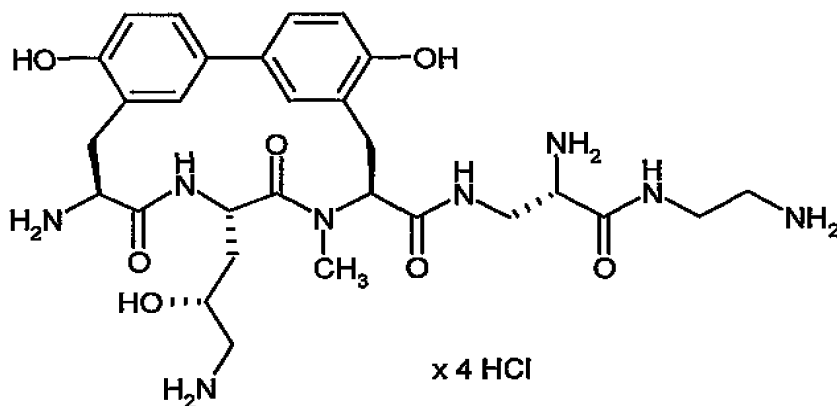
Ausbeute: 16 mg (98% d. Th.)

MS (ESI): $m/z = 659 (M-4HCl+H)^+$.

1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.6-2.05$ (m, 6H), 2.8-3.15 (m, 6H), 3.2-3.35 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 3H), 3.87 (m_{ex} , 1H), 4.21 (m_{ex} , 1H), 4.31 (m_{ex} , 1H), 4.43 (m_{ex} , 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D_2O), 6.92 (m_{ex} , 2H), 6.99 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.45 (d, 1H).

Beispiel 55

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-{(2*S*)-2-amino-3-[(2-aminoethyl)amino]-3-oxopropyl}-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



Eine Lösung von 19.4 mg (0.019 mmol) der Verbindung aus Beispiel 292A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 2 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

5 Ausbeute: 12 mg (81% d. Th.)

LC-MS (Methode 23): $R_t = 0.47$ min.

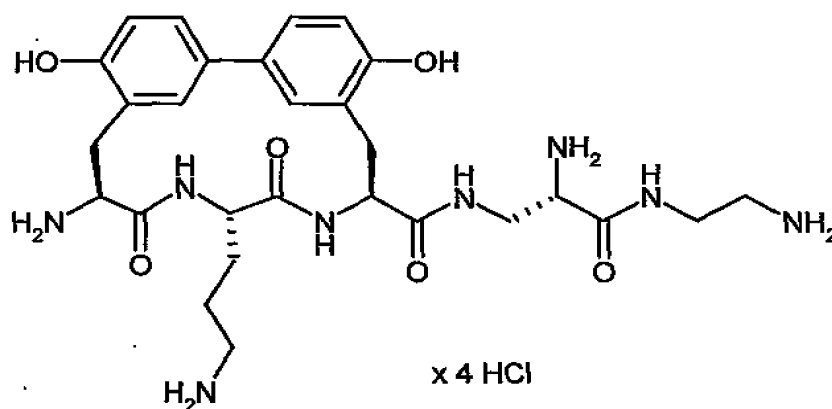
MS (ESI): $m/z = 615$ ($M-4HCl+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.92-2.12$ (m, 2H), 2.9-3.3 (m, 8H), 3.4-3.9 (m, 7H), 4.0 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (d, 1H).

10

Beispiel 56

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-*N*-{(2*S*)-2-amino-3-[(2-aminoethyl)amino]-3-oxopropyl}-11-(3-amino-propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1^{2,6}]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxamid Tetrahydrochlorid



15

Eine Lösung von 18.2 mg (0.018 mmol) der Verbindung aus Beispiel 293A in 1 ml Dioxan wird bei 0°C mit 2 ml einer 4N Chlorwasserstoff-Dioxan-Lösung versetzt. Nach 3 h bei RT wird die Reaktionslösung im Vakuum eingengt und mehrmals mit Dichlormethan coevaporiert. Der zurückbleibende Feststoff wird im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

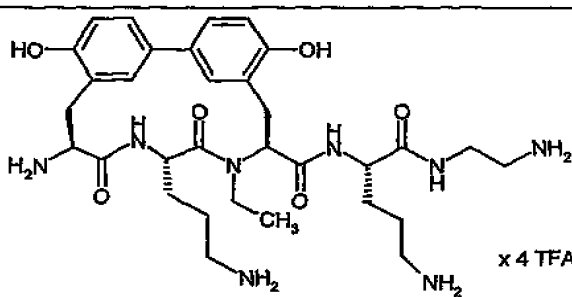
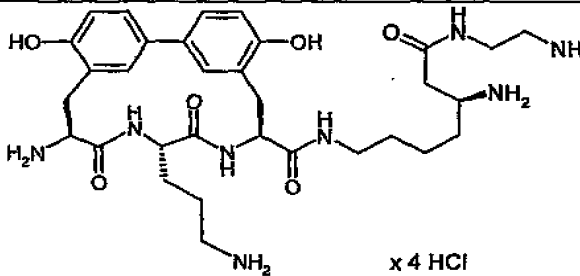
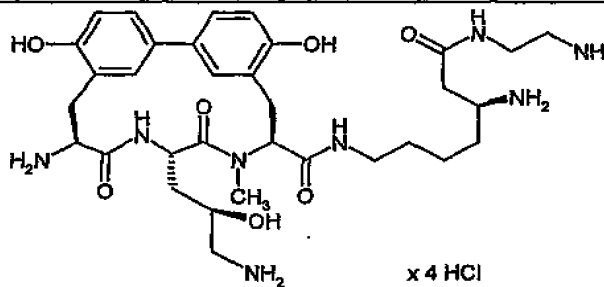
20 Ausbeute: 13 mg (98% d. Th.)

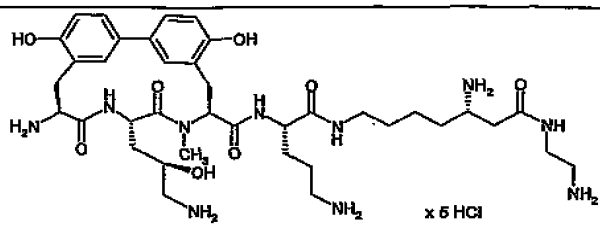
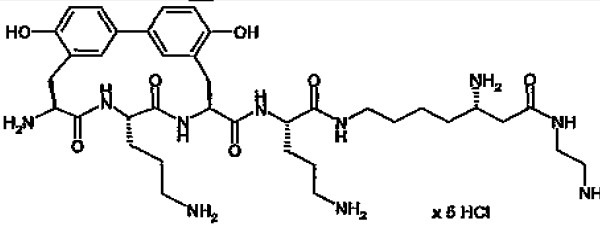
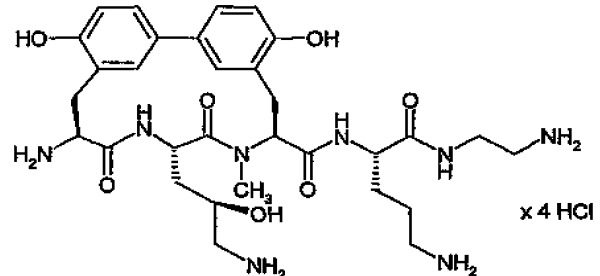
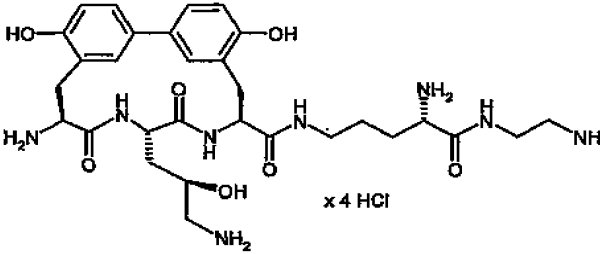
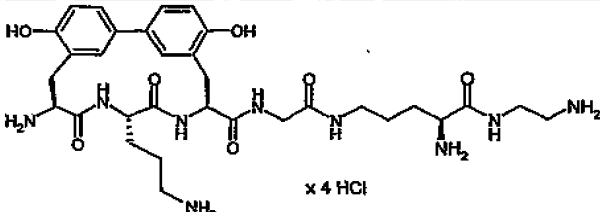
LC-MS (Methode 23): $R_t = 0.43$ min.

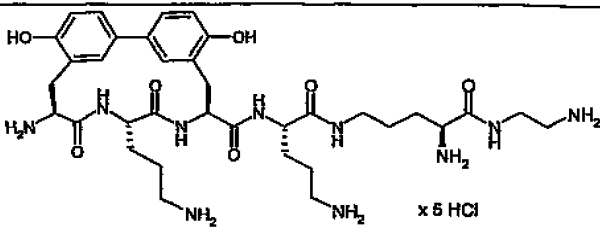
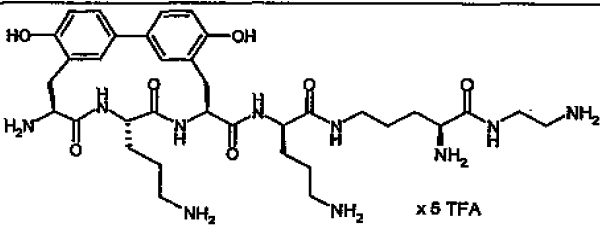
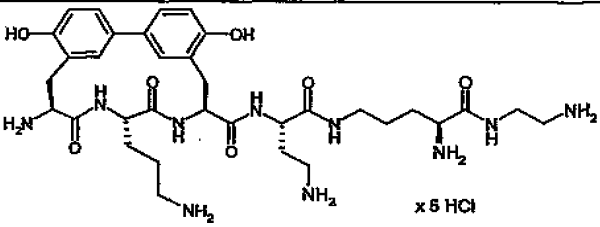
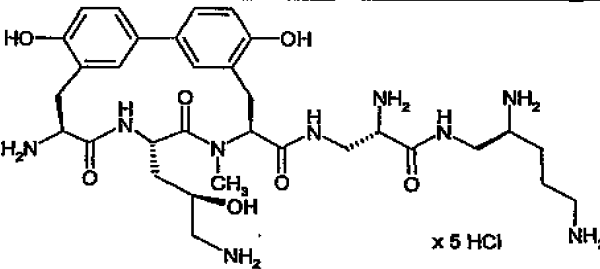
MS (ESI): $m/z = 585 (M-4HCl+H)^+$.

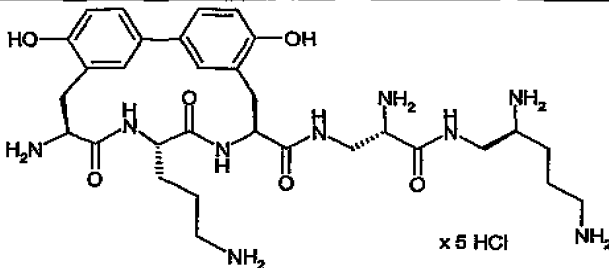
1H -NMR (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.5-1.9$ (m, 4H), 2.8-3.3 (m, 7H), 3.4-3.9 (m, 5H), 4.12 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, unter D_2O), 6.91 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).

- 5 Analog zur Vorschrift des Beispiels 56 werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 57 bis 69 hergestellt.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
57	287A		LC-MS (Methode 23): $R_t = 0.90$ min. MS (EI): $m/z = 640 (M-4TFA+H)^+$.
58	288A		LC-MS (Methode 17): $R_t = 0.33$ min. MS (EI): $m/z = 641 (M-4HCl+H)^+$.
59	295A		LC-MS (Methode 23): $R_t = 1.86$ min. MS (EI): $m/z = 671 (M-4HCl+H)^+$.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
60	296A	 <p style="text-align: center;">x 5 HCl</p>	LC-MS (Methode 23): $R_t = 1.74$ min. MS (EI): $m/z = 785$ $(M-5HCl+H)^+$.
61	294A	 <p style="text-align: center;">x 5 HCl</p>	LC-MS (Methode 23): $R_t = 0.46$ min. MS (EI): $m/z = 755$ $(M-5HCl+H)^+$.
62	297A	 <p style="text-align: center;">x 4 HCl</p>	LC-MS (Methode 23): $R_t = 1.73$ min. MS (EI): $m/z = 643$ $(M-4HCl+H)^+$.
63	289A	 <p style="text-align: center;">x 4 HCl</p>	LC-MS (Methode 19): $R_t = 0.22$ min. MS (EI): $m/z = 629$ $(M-4HCl+H)^+$.
64	283A	 <p style="text-align: center;">x 4 HCl</p>	LC-MS (Methode 23): $R_t = 0.51$ min. MS (EI): $m/z = 670$ $(M-4HCl+H)^+$.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
65	284A	 <p>x 5 HCl</p>	LC-MS (Methode 23): $R_t = 0.37$ min. MS (EI): $m/z = 727$ $(M-5HCl+H)^+$.
66	286A	 <p>x 5 TFA</p>	LC-MS (Methode 23): $R_t = 0.37$ min. MS (EI): $m/z = 727$ $(M-5TFA+H)^+$.
67	285A	 <p>x 5 HCl</p>	LC-MS (Methode 23): $R_t = 0.37$ min. MS (EI): $m/z = 713$ $(M-5HCl+H)^+$.
68	290A	 <p>x 5 HCl</p>	LC-MS (Methode 23): $R_t = 0.37$ min. MS (EI): $m/z = 672$ $(M-5HCl+H)^+$.

Beispiel-Nr.	Vorstufe Beispiel	Struktur	Analytische Daten
69	291A	 x 5 HCl	LC-MS (Methode 23): $R_t = 0.35 \text{ min.}$ MS (EI): $m/z = 642$ $(M-5HCl+H)^+$.

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**Verwendete Abkürzungen:**

AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BHI Medium	Brain heart infusion medium
CoA	Coenzym A
DMSO	Dimethylsulfoxid
DTT	Dithiothreitol
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
KCl	Kaliumchlorid
KH ₂ PO ₄	Kaliumdihydrogenphosphat
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MTP	Mikrotiterplatte
NaCl	Natriumchlorid
Na ₂ HPO ₄	Dinatriumhydrogenphosphat
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NTP	Nukleotidtriphosphat
PBS	Phosphat Buffered Saline
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEG	Polyethylenglykol
PEP	Phosphoenolpyruvat
Tris	Tris[hydroxymethyl]aminomethan

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

In vitro Transkription-Translation mit *E. coli* Extrakten

Zur Herstellung eines S30-Extraktes werden logarithmisch wachsende *Escherichia coli* MRE 600 (M. Müller; University Freiburg) geerntet, gewaschen und wie beschrieben für den *in vitro* Transkriptions-Translations-Test eingesetzt (Müller, M. and Blobel, G. Proc Natl Acad Sci U S A (1984) 81, pp.7421-7425).

Dem Reaktionsmix des *in vitro* Transkriptions-Translations-Tests werden zusätzlich 1 µl cAMP (11.25 mg/ml) je 50 µl Reaktionsmix zugegeben. Der Testansatz beträgt 105 µl, wobei 5 µl der zu

- testenden Substanz in 5%igem DMSO vorgelegt werden. Als Transkriptionsmatrize werden 1 µg/100µl Ansatz des Plasmides pBESTLuc (Promega, Deutschland) verwendet. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2,67 mM MgSO₄, 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT pH 7.8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) zugegeben und die
- 5 entstehende Biolumineszenz für 1 Minute in einem Luminometer gemessen. Als IC₅₀ wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

In vitro Transkription-Translation mit *S. aureus* Extrakten

Konstruktion eines *S. aureus* Luziferase Reporterplasmids

- 10 Zur Konstruktion eines Reporterplasmids, welches in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay aus *S. aureus* verwendet werden kann, wird das Plasmid pBESTLuc (Promega Corporation, USA) verwendet. Der in diesem Plasmid vor der Firefly Luziferase vorhandene *E. coli tac* Promoter wird gegen den *capAI* Promoter mit entsprechender Shine-Dalgarno Sequence aus *S. aureus* ausgetauscht. Dazu werden die Primer CAPFor 5'-CGGCC-
- 15 AAGCTTACTCGGATCCAGAGTTTGCAAAATATACAGGGGATTATATATAATGGAAAAC AAGAAAGGAAAATAGGAGGTTTATATGGAAGACGCCA-3' und CAPRev 5'-GTCATCGTCGGGAAGACCTG-3' verwendet. Der Primer CAPFor enthält den *capAI* Promotor, die Ribosomenbindestelle und die 5'-Region des Luziferase Gens. Nach PCR unter Verwendung von pBESTLuc als Template kann ein PCR-Produkt isoliert werden, welches das Firefly Luziferase
- 20 Gen mit dem fusionierten *capAI* Promotor enthält. Dieses wird nach einer Restriktion mit ClaI und HindIII in den ebenfalls mit ClaI und HindIII verdauten Vektor pBESTLuc ligiert. Das entstandene Plasmid p1a kann in *E. coli* repliziert werden und als Template im *S. aureus in vitro* Transkriptions-Translations-Test verwendet werden.

Herstellung von S30 Extrakten aus *S. aureus*

- 25 Sechs Liter BHI Medium werden mit einer 250 ml Übernachtskultur eines *S. aureus* Stammes inokuliert und bei 37°C bis zu einer OD_{600nm} von 2-4 wachsen gelassen. Die Zellen werden durch Zentrifugation geerntet und in 500 ml kaltem Puffer A (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 14 mM Magnesiumacetat, 1 mM DTT, 1 M KCl) gewaschen. Nach erneutem Abzentrifugieren werden die Zellen in 250 ml kaltem Puffer A mit 50 mM KCl gewaschen und die erhaltenen Pellets bei -20°C
- 30 für 60 min eingefroren. Die Pellets werden in 30 bis 60 min auf Eis aufgetaut und bis zu einem Gesamtvolumen von 99 ml in Puffer B (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 20 mM Magnesiumacetat, 1 mM DTT, 50 mM KCl) aufgenommen. Je 1.5 ml Lysostaphin (0.8 mg/ml) in Puffer B werden in 3 vorgekühlte Zentrifugenbecher vorgelegt und mit je 33 ml der Zellsuspension vermischt. Die

Proben werden für 45 bis 60 min bei 37°C unter gelegentlichem Schütteln inkubiert, bevor 150 µl einer 0.5 M DTT Lösung zugesetzt werden. Die lysierten Zellen werden bei 30.000 x g 30 min bei 4°C abzentrifugiert. Das Zellpellet wird nach Aufnahme in Puffer B unter den gleichen Bedingungen nochmals zentrifugiert und die gesammelten Überstände werden vereinigt. Die

5 Überstände werden nochmals unter gleichen Bedingungen zentrifugiert und zu den oberen 2/3 des Überstandes werden 0.25 Volumen Puffer C (670 mM Tris-acetat, pH 8.0, 20 mM Magnesiumacetat, 7 mM Na₃-Phosphoenolpyruvat, 7 mM DTT, 5.5 mM ATP, 70 µM Aminosäuren (complete von Promega), 75 µg Pyruvatkinase (Sigma, Deutschland))/ml gegeben. Die Proben werden für 30 min bei 37°C inkubiert. Die Überstände werden über Nacht bei 4°C

10 gegen 2 l Dialysepuffer (10 mM Tris-acetat, pH 8.0, 14 mM Magnesiumacetat, 1 mM DTT, 60 mM Kaliumacetat) mit einem Pufferwechsel in einem Dialyseschlauch mit 3500 Da Ausschluss dialysiert. Das Dialysat wird auf eine Proteinkonzentration von etwa 10 mg/ml konzentriert, indem der Dialyseschlauch mit kaltem PEG 8000 Pulver (Sigma, Deutschland) bei 4°C bedeckt wird. Die S30 Extrakte können aliquotiert bei -70°C gelagert werden.

15 Bestimmung der IC₅₀ im *S. aureus* in vitro Transcriptions-Translations-Assay

Die Inhibition der Proteinbiosynthese der Verbindungen kann in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay gezeigt werden. Der Assay beruht auf der zellfreien Transkription und Translation von Firefly Luziferase unter Verwendung des Reporterplasmids pla als Template und aus *S. aureus* gewonnenen zellfreien S30 Extrakten. Die Aktivität der entstandenen Luziferase

20 kann durch Lumineszenzmessung nachgewiesen werden.

Die Menge an einzusetzenden S30 Extrakt bzw. Plasmid pla muss für jede Präparation erneut ausgetestet werden, um eine optimale Konzentration im Test zu gewährleisten. 3 µl der zu testenden Substanz gelöst in 5% DMSO werden in eine MTP vorgelegt. Anschließend werden 10 µl einer geeignet konzentrierten Plasmidlösung pla zugegeben. Anschließend werden 46 µl eines

25 Gemisches aus 23 µl Premix (500 mM Kaliumacetat, 87.5 mM Tris-acetat, pH 8.0, 67.5 mM Ammoniumacetat, 5 mM DTT, 50 µg Folsäure/ml, 87.5 mg PEG 8000/ml, 5 mM ATP, 1.25 mM je NTP, 20 µM je Aminosäure, 50 mM PEP (Na₃-Salz), 2.5 mM cAMP, 250 µg je *E. coli* tRNA/ml) und 23 µl einer geeigneten Menge *S. aureus* S30 Extrakt zugegeben und vermischt. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2.67 mM MgSO₄,

30 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT pH 7.8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) und die entstehende Biolumineszenz für 1 min in einem Luminometer gemessen. Als IC₅₀ wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50%igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK)

- Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoffkonzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren bestimmt werden (siehe z.B.
- 5 The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000). Die MHK der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im Flüssigdilutionstest im 96er-Mikrotiter-Platten-Maßstab bestimmt. Die Bakterienkeime werden in
- 10 einem Minimalmedium (18.5 mM Na_2HPO_4 , 5.7 mM KH_2PO_4 , 9.3 mM NH_4Cl , 2.8 mM MgSO_4 , 17.1 mM NaCl, 0.033 µg/ml Thiaminhydrochlorid, 1.2 µg/ml Nicotinsäure, 0.003 µg/ml Biotin, 1% Glucose, 25 µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure mit Ausnahme von Phenylalanin; [H.-P. Kroll; unveröffentlicht]) unter Zusatz von 0.4% BH-Bouillon kultiviert (Testmedium). Im Fall von *Enterococcus faecium* L4001 wird dem Testmedium hitzeinaktiviertes fötales Kälberserum
- 15 (FCS; GibcoBRL, Deutschland) in einer Endkonzentration von 10% zugesetzt. Übernachtskulturen der Testkeime werden auf eine OD_{578} von 0.001 (im Falle der Enterokokken auf 0.01) in frisches Testmedium verdünnt und 1:1 mit Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2) in Testmedium inkubiert (200 µl Endvolumen). Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden inkubiert; Enterokokken in Gegenwart von 5% CO_2 .
- 20 Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftritt, wird als MHK definiert.

Alternative Bestimmungsmethode der Minimalen Hemmkonzentration (MHK)

- Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoff-
- 25 konzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren mit modifiziertem Medium im Rahmen eines Agardilutionstests bestimmt werden (siehe z.B. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA,
- 30 2000). Die Bakterienkeime werden auf 1.5%igen Agarplatten kultiviert, die 20% defibriniertes Pferdeblut enthalten. Die Testkeime, die über Nacht auf Columbia-Blutagarplatten (Becton-Dickinson) inkubiert werden, werden in PBS verdünnt, auf eine Keimzahl von ca. 5×10^5 Keime/ml eingestellt und auf Testplatten getropft (1-3 µl). Die Testsubstanzen enthalten unterschiedliche

Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2). Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden in Gegenwart von 5% CO₂ inkubiert.

Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftritt, wird als MHK definiert und in µg/ml angegeben.

5 **Tabelle A (mit Vergleichsbeispiel 20A (Biphenomycin B))**

Bsp. Nr.	MHK <i>S. aureus</i> 133	MHK <i>S. aureus</i> 117	MHK <i>E. faecalis</i> L4001	IC ₅₀ <i>S. aureus</i> 133 Transfektion
6	1	2	8	0.1
10	0.5	0.5	8	0.07
13	0.5	0.5	16	0.06
14	1	2	4	0.07
16	2	2	>32	0.1
23	0.5	1	4	0.32
20A	<0.03	>32	0.5	1.5

Konzentrationsangaben: MHK in µg/ml; IC₅₀ in µM.

Systemische Infektion mit *S. aureus* 133

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen kann in verschiedenen Tiermodellen gezeigt werden. Dazu werden die Tiere im allgemeinen mit einem geeigneten virulenten Keim infiziert und anschließend mit der zu testenden Verbindung, die in einer an das jeweilige Therapiemodell angepassten Formulierung vorliegt, behandelt. Speziell kann die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen in einem Sepsismodell an Mäusen nach Infektion mit *S. aureus* demonstriert werden.

Dazu werden *S. aureus* 133 Zellen über Nacht in BH-Bouillon (Oxoid, Deutschland) angezüchtet. Die Übernachtskultur wurde 1:100 in frische BH-Bouillon verdünnt und für 3 Stunden hochgedreht. Die in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen Bakterien werden abzentrifugiert und zweimal mit gepufferter, physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird am Photometer (Dr. Lange LP 2W) eine Zellsuspension in Kochsalzlösung mit einer Extinktion von 50 Einheiten eingestellt. Nach einem Verdünnungsschritt (1:15) wird diese Suspension 1:1 mit einer 10%-igen Mucinsuspension gemischt. Von dieser Infektionslösung wird 0.2 ml/20 g Maus i.p. appliziert.

Dies entspricht einer Zellzahl von etwa $1-2 \times 10^6$ Keimen/Maus. Die i.v.-Therapie erfolgt 30 Minuten nach der Infektion. Für den Infektionsversuch werden weibliche CFW1-Mäuse verwendet. Das Überleben der Tiere wird über 6 Tage protokolliert. Das Tiermodell ist so eingestellt, daß unbehandelte Tiere innerhalb von 24 h nach der Infektion versterben. Für die
5 Beispielverbindung 2 konnte in diesem Modell eine therapeutische Wirkung von $ED_{100} = 1.25 \text{ mg/kg}$ demonstriert werden.

Bestimmung der Spontanresistenzfrequenzen gegen *S. aureus*

Die Spontanresistenzraten der erfindungsgemäßen Verbindungen werden wie folgt bestimmt: die Bakterienkeime werden in 30 ml eines Minimalmediums (18.5 mM Na_2HPO_4 , 5.7 mM KH_2PO_4 ,
10 9.3 mM NH_4Cl , 2.8 mM MgSO_4 , 17.1 mM NaCl, 0.033 $\mu\text{g/ml}$ Thiaminhydrochlorid, 1.2 $\mu\text{g/ml}$ Nicotinsäure, 0.003 $\mu\text{g/ml}$ Biotin, 1% Glucose, 25 $\mu\text{g/ml}$ von jeder proteinogenen Aminosäure unter Zusatz von 0,4% BH Bouillon) bei 37°C über Nacht kultiviert, 10 min bei 6.000xg abzentrifugiert und in 2 ml phosphat-gepufferter physiologischer NaCl-Lösung resuspendiert (ca. 2×10^9 Keime/ml). 100 μl dieser Zellsuspension bzw. 1:10 und 1:100 Verdünnungen werden auf
15 vorgetrockneten Agarplatten (1.5% Agar, 20% defibriniertes Pferdeblut bzw. 1.5% Agar, 20% Rinderserum in 1/10 Müller-Hinton-Medium verdünnt mit PBS), welche die zu testende erfindungsgemäße Verbindung in einer Konzentration entsprechend 5xMHK bzw. 10xMHK enthalten, ausplattiert und 48 h bei 37°C bebrütet. Die entstehenden Kolonien (cfu) werden ausgezählt.

Isolierung der Biphenomycin-resistenten *S. aureus* Stämme RN4220Bi^R und T17

Der *S. aureus* Stamm RN4220Bi^R wird *in vitro* isoliert. Dazu werden jeweils 100 μl einer *S. aureus* RN4220 Zellsuspension (ca. 1.2×10^8 cfu/ml) auf einer antibiotikafreien Agarplatte (18.5 mM Na_2HPO_4 , 5.7 mM KH_2PO_4 , 9.3 mM NH_4Cl , 2.8 mM MgSO_4 , 17.1 mM NaCl, 0.033 $\mu\text{g/ml}$ Thiaminhydrochlorid, 1.2 $\mu\text{g/ml}$ Nicotinsäure, 0.003 $\mu\text{g/ml}$ Biotin, 1% Glucose, 25
25 $\mu\text{g/ml}$ von jeder proteinogenen Aminosäure unter Zusatz von 0.4% BH-Bouillon und 1% Agarose) und einer Agarplatte, die 2 $\mu\text{g/ml}$ Biphenomycin B (10xMHK) enthält, ausplattiert und über Nacht bei 37°C bebrütet. Während auf der antibiotikafreien Platte ca. 1×10^7 Zellen wachsen, wachsen auf der antibiotikahaltigen Platte ca. 100 Kolonien, entsprechend einer Resistenzfrequenz von 1×10^{-5} . Einige der auf der antibiotikahaltigen Platte gewachsenen Kolonien werden auf MHK gegen
30 Biphenomycin B getestet. Eine Kolonie mit einer MHK > 50 μM wird zur weiteren Verwendung ausgewählt und der Stamm mit RN4220Bi^R bezeichnet.

Der *S. aureus* Stamm T17 wird *in vivo* isoliert. CFW1-Mäuse werden mit 4×10^7 *S. aureus* 133 - Zellen pro Maus intraperitoneal infiziert. 0.5 Std. nach der Infektion werden die Tiere mit

50 mg/kg Biphenomycin B intravenös behandelt. Den überlebenden Tieren werden am Tag 3 nach der Infektion die Nieren entnommen. Nach dem Homogenisieren der Organe werden die Homogenate, wie bei RN4220Bi^R beschrieben, auf antibiotikafreien und antibiotikahaltigen Agarplatten, ausplattiert und über Nacht bei 37°C bebrütet. Etwa die Hälfte der aus der Niere

5 isolierten Kolonien zeigen ein Wachstum auf den antibiotikahaltigen Platten (2.2×10^6 Kolonien), was die Anreicherung von Biphenomycin B resistenten *S. aureus* Zellen in der Niere der behandelten Tiere belegt. Ca. 20 dieser Kolonien werden auf MHK gegen Biphenomycin B getestet und eine Kolonie mit einer MHK $> 50 \mu\text{M}$ wird zur Weiterkultivierung ausgewählt und der Stamm mit T17 bezeichnet.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Intravenös applizierbare Lösung:**5 Zusammensetzung:**

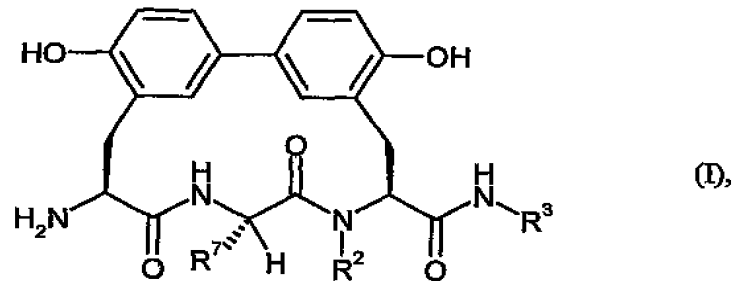
1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung:

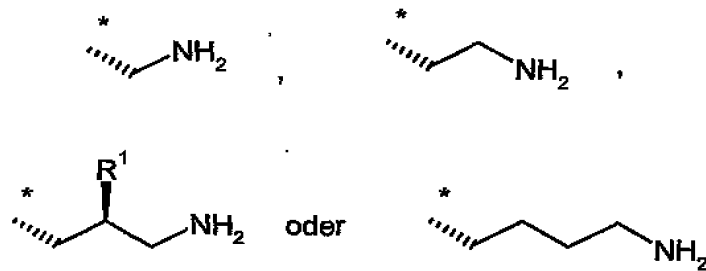
10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0.22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördekkappen verschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



in welcher

5 R^7 gleich eine Gruppe der Formel

ist,

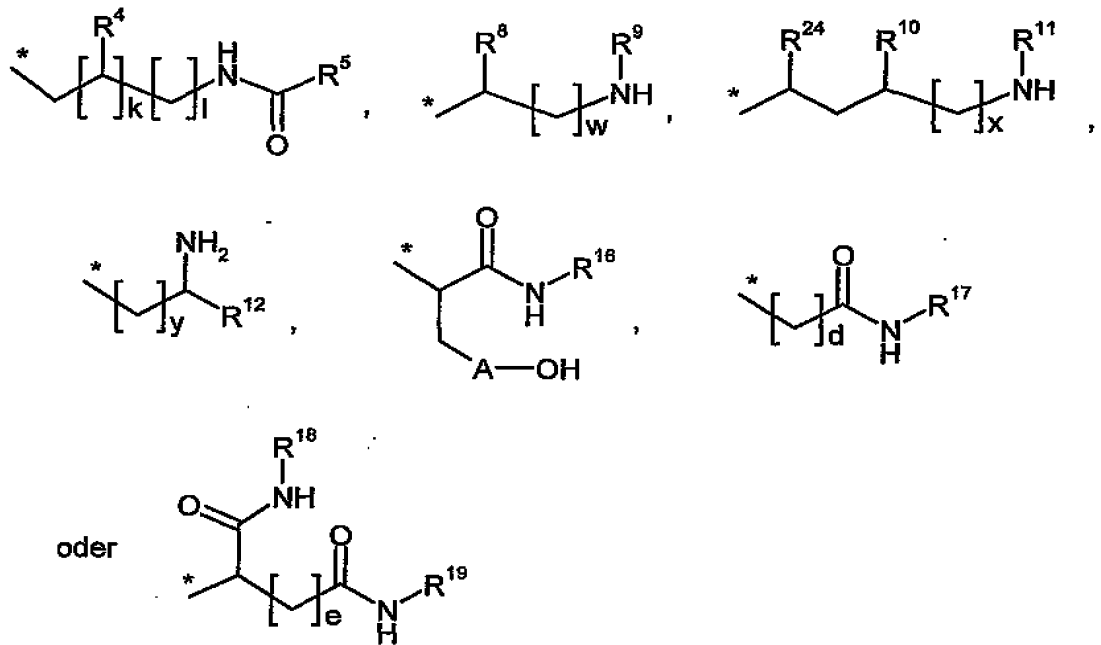
wobei

 R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

10 * die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

 R^2 gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist, R^3 gleich eine Gruppe der Formel

- 272 -



oder

ist,

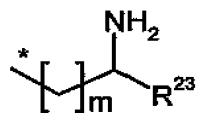
wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 A gleich eine Bindung oder Phenyl ist,

R⁴ gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R⁵ eine Gruppe der Formel



ist,

10 worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R²³ Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel $^{*}-(CH_2)_n-OH$ oder $^{*}-(CH_2)_n-NH_2$ ist,

worin

- 273 -

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

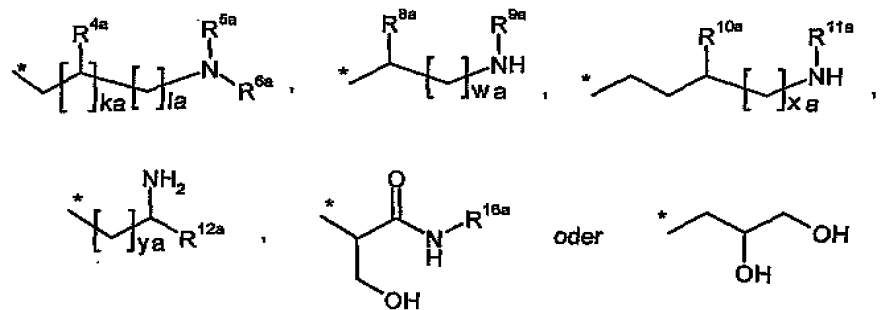
m eine Zahl 0 oder 1 ist,

R⁸ und R¹² unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel *-CONHR¹⁴ oder
5 *-CH₂CONHR¹⁵ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



10

sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4a} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5a} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

15

R^{6a} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5a} und R^{6a} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das
sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

- 274 -

R^{8a} und R^{12a} unabhängig voneinander $^{*-(CH_2)_{Z1a}-OH}$,
 $^{*-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}}$, $^{*-CONHR^{14a}}$ oder $^{*-CH_2CONHR^{15a}}$
 sind,

worin

5

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

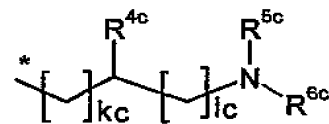
$Z1a$ und $Z2a$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2
 oder 3 sind,

R^{13a} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

10

R^{14a} und R^{15a} unabhängig voneinander eine Gruppe der
 Formel



sind,

worin

15

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4c} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5c} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6c} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

k_c eine Zahl 0 oder 1 ist

20

und

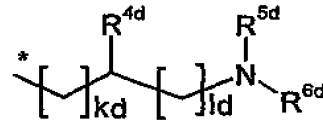
l_c eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9a} und R^{11a} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl
 sind,

- 275 -

R^{10a} gleich Amino oder Hydroxy ist,

R^{16a} eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4d} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5d} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6d} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kd eine Zahl 0 oder 1 ist

und

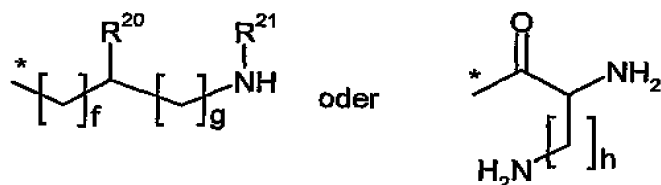
ld eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

ka eine Zahl 0 oder 1 ist

und

la , wa , xa und ya unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R^9 und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, $^*-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ oder eine Gruppe der Formel



sind,

- 276 -

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

 R^{20} gleich Wasserstoff oder $^{*}-(CH_2)_i-NHR^{22}$ ist,

worin

5 R^{22} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

i eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

 R^{21} gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

f eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

10 g eine Zahl 1, 2 oder 3 ist

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

oder

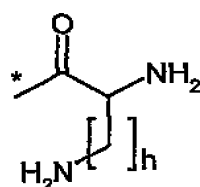
 R^8 gleich $^{*}-(CH_2)_{Z1}-OH$ ist,

15 worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

 $Z1$ eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

und

 R^9 eine Gruppe der Formel

20

- 277 -

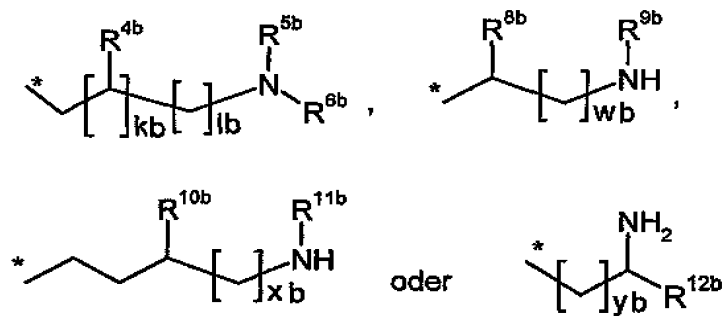
ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

und

5 h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

 R^{10} gleich Amino oder Hydroxy ist, R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel

sind,

10

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

 R^{4b} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist, R^{5b} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist, R^{6b} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

15

oder

R^{5b} und R^{6b} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie
gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8b} und R^{12b} unabhängig voneinander $^{*-(CH_2)_{21b}-OH}$,
 $^{*-(CH_2)_{22b}-NHR^{13b}}$, $^{*-CONHR^{14b}}$ oder $^{*-CH_2CONHR^{15b}}$ sind,

- 278 -

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

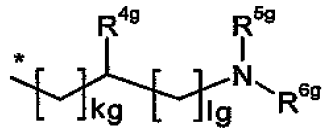
R^{13b} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

5 $Z1b$ und $Z2b$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

und

R^{14b} und R^{15b} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

10

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4g} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5g} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6g} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

15

kg eine Zahl 0 oder 1 ist

und

lg eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9b} und R^{11b} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10b} gleich Amino oder Hydroxy ist,

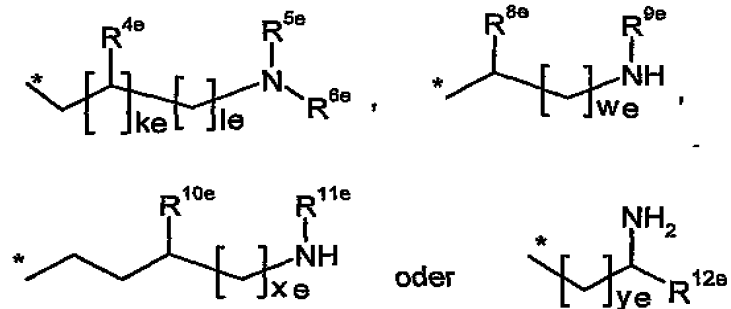
20

kb eine Zahl 0 oder 1 ist,

lb , wb , xb und yb unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

- 279 -

R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



sind,

worin

5

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4e} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5e} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6e} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

10

R^{5e} und R^{6e} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8e} und R^{12e} unabhängig voneinander $^{*-(CH_2)_{Z1e}-OH}$ oder $^{*-(CH_2)_{Z2e}-NHR^{13e}}$ sind,

worin

15

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{13e} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1e$ und $Z2e$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{9e} und R^{11e} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

- 280 -

R^{10e} gleich Amino oder Hydroxy ist,

k_e eine Zahl 0 oder 1 ist

und

l_e , w_e , x_e und y_e unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

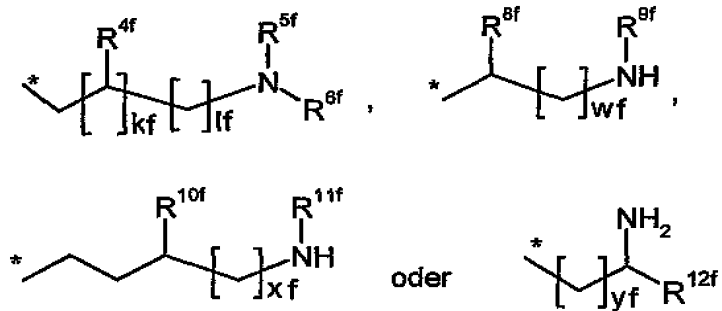
5 wobei R^{18} und R^{19} nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

R^{24} eine Gruppe der Formel $^*-\text{CONHR}^{25}$ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{25} eine Gruppe der Formel



10

ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4f} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

15 R^{5f} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6f} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5f} und R^{6f} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

- 281 -

R^{8f} und R^{12f} unabhängig voneinander $^{*-(CH_2)_{Z1f}-OH}$ oder $^{*-(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

5 R^{13f} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1f$ und $Z2f$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

10 R^{9f} und R^{11f} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10f} gleich Amino oder Hydroxy ist,

kf eine Zahl 0 oder 1 ist

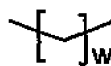
und

15 lf , wf , xf und yf unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

d und e unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

k eine Zahl 0 oder 1 ist,

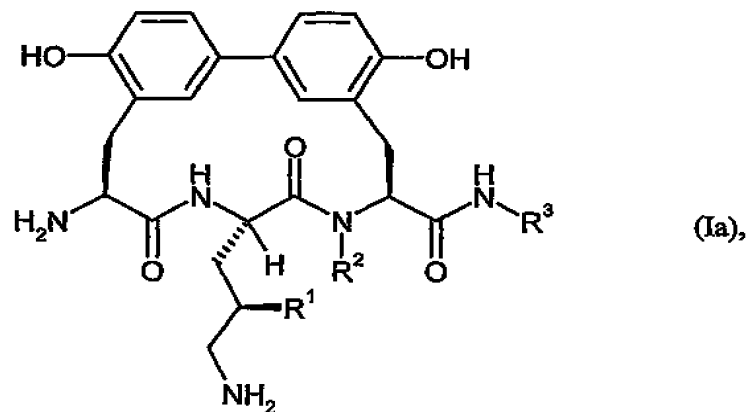
l , w , x und y unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

20  $_{w,x \text{ oder } y}$ unabhängig voneinander bei w , x oder y gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel

- 282 -



entspricht, in welcher

R^1 gleich Wasserstoff oder Hydroxy ist,

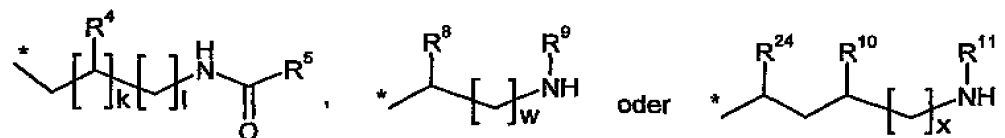
R^2 gleich Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

5 R^3 wie in Anspruch 1 definiert ist,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R^3 gleich eine Gruppe der Formel



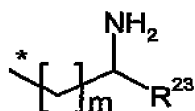
10 ist,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^4 gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^5 eine Gruppe der Formel



15

ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{23} Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel $^{*}-(CH_2)_n-OH$ oder $^{*}-(CH_2)_o-NH_2$ ist,

5

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

n und o unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

m eine Zahl 0 oder 1 ist,

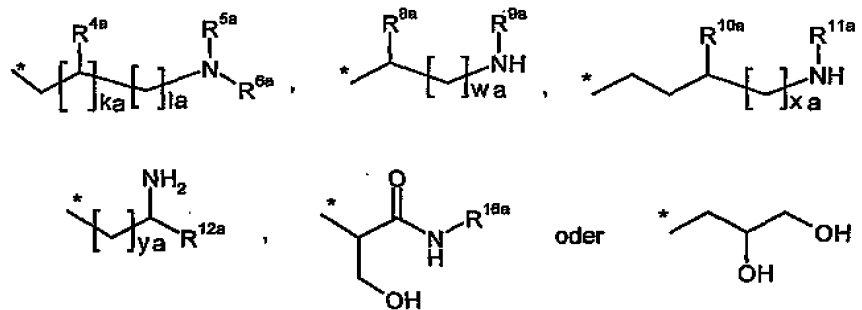
10

R^8 eine Gruppe der Formel $^{*}-CONHR^{14}$ oder $^{*}-CH_2CONHR^{15}$ ist,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



15

sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4a} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5a} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

- 284 -

R^{6a} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5a} und R^{6a} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

5

R^{8a} und R^{12a} unabhängig voneinander $^{*}-(CH_2)_{Z1a}-OH$, $^{*}-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}$, $^{*}-CONHR^{14a}$ oder $^{*}-CH_2CONHR^{15a}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

10

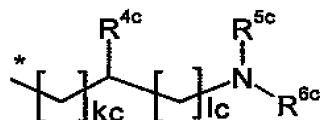
$Z1a$ und $Z2a$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{13a} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

15

R^{14a} und R^{15a} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

20

R^{4o} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5o} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6o} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

k_c eine Zahl 0 oder 1 ist

- 285 -

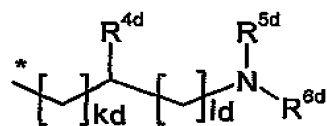
und

lc eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9a} und R^{11a} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

5 R^{10a} gleich Amino oder Hydroxy ist,

R^{16a} eine Gruppe der Formel



sind,

worin

10 * die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4d} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5d} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6d} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kd eine Zahl 0 oder 1 ist

15 und

ld eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

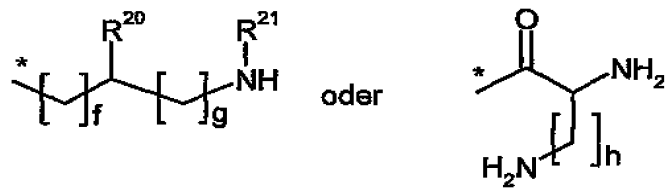
ka eine Zahl 0 oder 1 ist

und

20 la, wa, xa und ya unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

R⁹ und R¹¹ unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, *-C(NH₂)=NH oder eine Gruppe der Formel

- 286 -



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

5 R^{20} gleich Wasserstoff oder $^{*}-(CH_2)_i-NHR^{22}$ ist,

worin

 R^{22} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

i eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

10 R^{21} gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

f eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

g eine Zahl 1, 2 oder 3 ist

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

15 oder

 R^8 gleich $^{*}-(CH_2)_{Z1}-OH$ ist,

worin

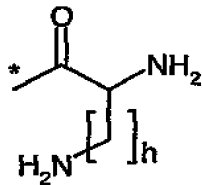
* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

 $Z1$ eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

20 und

- 287 -

R^9 eine Gruppe der Formel



ist,

worin

5 * die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

und

h eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

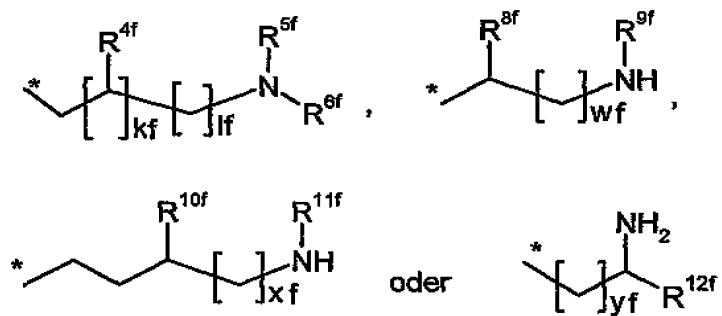
R^{10} gleich Amino oder Hydroxy ist,

R^{24} eine Gruppe der Formel $*-CONHR^{25}$ ist,

10 worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{25} eine Gruppe der Formel



ist,

15 worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4f} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

- 288 -

R^{5f} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6f} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5f} und R^{6f} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8f} und R^{12f} unabhängig voneinander $^{*-(CH_2)_{Z1f}-OH}$ oder $^{*-(CH_2)_{Z2f}-NHR^{13f}}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{13f} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

$Z1f$ und $Z2f$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{9f} und R^{11f} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10f} gleich Amino oder Hydroxy ist,

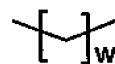
kf eine Zahl 0 oder 1 ist

und

lf , wf , xf und yf unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

k eine Zahl 0 oder 1 ist,

l , w und x unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

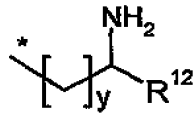


unabhängig voneinander bei w oder x gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

4. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R^3 gleich eine Gruppe der Formel



5 ist,

wobei

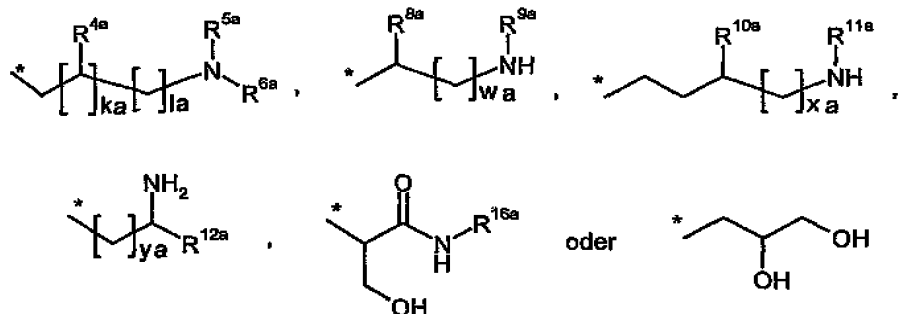
* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{12} eine Gruppe der Formel $^*-\text{CONHR}^{14}$ oder $^*-\text{CH}_2\text{CONHR}^{15}$ ist,

worin

10 * die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

15 * die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4a} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5a} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

- 290 -

R^{6a} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5a} und R^{6a} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

5

R^{8a} und R^{12a} unabhängig voneinander $^{*-(CH_2)_{Z1a}-OH}$, $^{*-(CH_2)_{Z2a}-NHR^{13a}}$, $^{*-CONHR^{14a}}$ oder $^{*-CH_2CONHR^{15a}}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

10

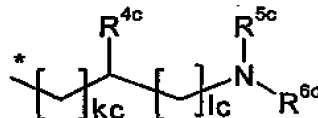
$Z1a$ und $Z2a$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{13a} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

15

R^{14a} und R^{15a} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

20

R^{4c} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5c} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

R^{6c} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kc eine Zahl 0 oder 1 ist

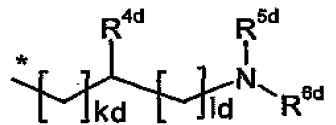
- 291 -

und

lc eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

R^{9a} und R^{11a} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

5

R^{10a} gleich Amino oder Hydroxy ist,R^{16a} eine Gruppe der Formel

sind,

worin

10

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4d} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,R^{5d} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,R^{6d} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

kd eine Zahl 0 oder 1 ist

15

und

ld eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

ka eine Zahl 0 oder 1 ist

und

la, wa, xa und ya unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

20

y eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 ist,

 bei y gleich 3 eine Hydroxy-Gruppe tragen kann,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

5. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R^3 gleich eine Gruppe der Formel



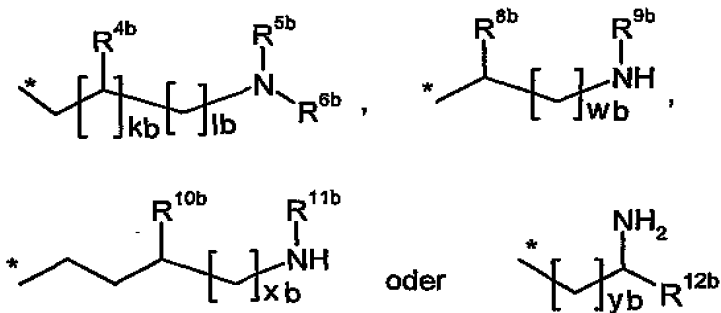
ist,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

A gleich eine Bindung oder Phenyl ist,

R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander eine Gruppe der Formel



sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4b} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5b} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

- 293 -

R^{6b} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5b} und R^{6b} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

5 R^{8b} und R^{12b} unabhängig voneinander $^{*-(CH_2)_{Z1b}-OH}$ oder $^{*-(CH_2)_{Z2b}-NHR^{13b}}$ sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{13b} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

10 und

$Z1b$ und $Z2b$ unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{9b} und R^{11b} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10b} gleich Amino oder Hydroxy ist,

kb eine Zahl 0 oder 1 ist,

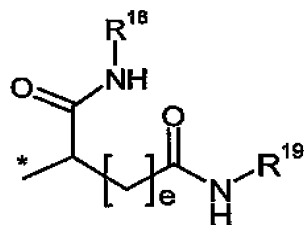
15 lb , wb , xb und yb unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

d eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

6. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

R^3 gleich eine Gruppe der Formel



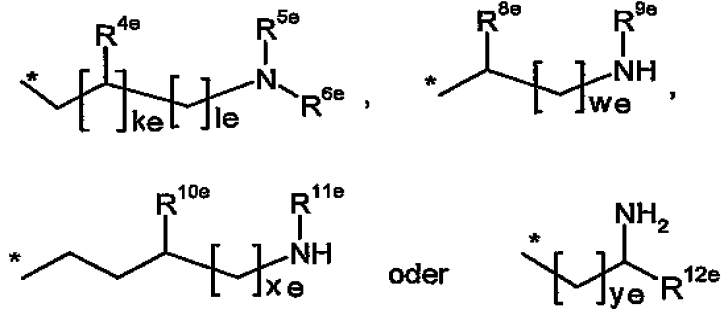
20

ist,

wobei

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Gruppe der Formel



5

sind,

worin

* die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom ist,

R^{4e} gleich Wasserstoff, Amino oder Hydroxy ist,

R^{5e} gleich Wasserstoff, Methyl oder Aminoethyl ist,

10

R^{6e} gleich Wasserstoff oder Aminoethyl ist,

oder

R^{5e} und R^{6e} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen Piperazin-Ring,

R^{8e} und R^{12e} unabhängig voneinander $^{*-(CH_2)_{21e}-OH}$ oder $^{*-(CH_2)_{22e}-NHR^{13e}}$ sind,

15

worin

* die Anknüpfstelle an das Kohlenstoffatom ist,

R^{13e} gleich Wasserstoff oder Methyl ist

und

- 295 -

Z1e und Z2e unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2 oder 3 sind,

R^{9e} und R^{11e} unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl sind,

R^{10e} gleich Amino oder Hydroxy ist,

ke eine Zahl 0 oder 1 ist

5

und

le, we, xe und ye unabhängig voneinander eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 sind,

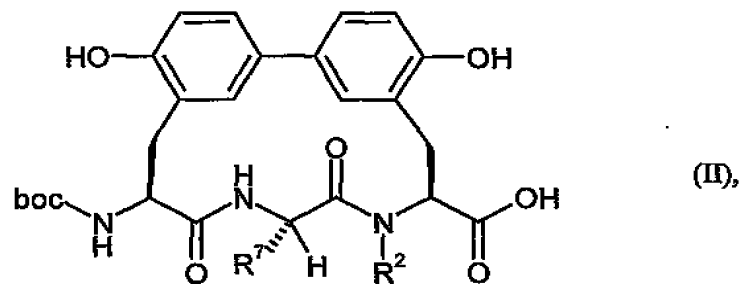
wobei R¹⁸ und R¹⁹ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

e eine Zahl 1, 2 oder 3 ist,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

10 7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder eines ihrer Salze, Solvate oder der Solvate ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass

[A] eine Verbindung der Formel



15 worin R² und R⁷ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und boc gleich *tert*-Butoxycarbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit einer Verbindung der Formel



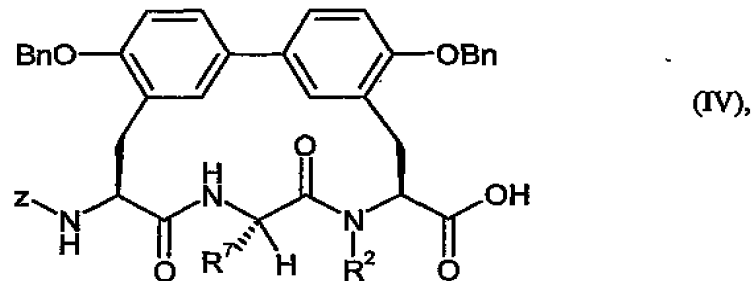
worin R³ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

20

und anschließend mit einer Säure und/oder durch Hydrogenolyse umgesetzt wird,

oder

[B] eine Verbindung der Formel



worin R^2 und R^7 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und Z gleich Benzyloxy-carbonyl ist,

in einem zweistufigen Verfahren zunächst in Gegenwart von einem oder mehreren Dehydratisierungsreagenzien mit einer Verbindung der Formel



worin R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

und anschließend mit einer Säure oder durch Hydrogenolyse umgesetzt wird.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder eines ihrer Solvate, dadurch gekennzeichnet, dass ein Salz der Verbindung oder ein Solvat eines Salzes der Verbindung durch Chromatographie unter Zusatz einer Base in die Verbindung überführt wird.
9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
11. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Erkrankungen.
12. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 in Kombination mit mindestens einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

13. Arzneimittel nach Anspruch 12 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Infektionen.
 14. Verfahren zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder eines Arzneimittels nach Anspruch 12 oder 13.
- 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/009912

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07K5/08 A61K38/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/106480 A (BAYER HEALTHCARE AG; LAMPE, THOMAS; ADEL, ISABELLE; BEYER, DIETER; BR) 24 December 2003 (2003-12-24) cited in the application the whole document	1-14
P,X	WO 2005/033129 A (BAYER HEALTHCARE AG; LAMPE, THOMAS; ADEL, ISABELLE; BEYER, DIETER; BR) 14 April 2005 (2005-04-14) the whole document	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 October 2005

Date of mailing of the international search report

31/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bertrand, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/009912

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03106480	A	24-12-2003	AU 2003245928 A1	31-12-2003
			BR 0311948 A	29-03-2005
			CA 2489454 A1	14-12-2004
			CN 1675236 A	28-09-2005
			DE 10226921 A1	24-12-2003
			EP 1515983 A1	23-03-2005
WO 2005033129	A	14-04-2005	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/009912

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07K5/08 A61K38/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte(r) Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/106480 A (BAYER HEALTHCARE AG; LAMPE, THOMAS; ADEL, ISABELLE; BEYER, DIETER; BR) 24. Dezember 2003 (2003-12-24) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-14
P,X	WO 2005/033129 A (BAYER HEALTHCARE AG; LAMPE, THOMAS; ADEL, ISABELLE; BEYER, DIETER; BR) 14. April 2005 (2005-04-14) das ganze Dokument	1-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Oktober 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

31/10/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bertrand, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/009912

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03106480	A	24-12-2003	AU	2003245928 A1	31-12-2003
			BR	0311948 A	29-03-2005
			CA	2489454 A1	14-12-2004
			CN	1675236 A	28-09-2005
			DE	10226921 A1	24-12-2003
			EP	1515983 A1	23-03-2005
<hr/>					
WO 2005033129	A	14-04-2005	KEINE		
<hr/>					